TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

LÉON BERNARD

— 1907 —

TITRES

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
(1895)

DOCTEUR EN MÉDECINE
(1900)

AIDE-PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ
(de 1894 à 1900)

CHEF DE LABORATOIRE ADJOINT A LA FACULTÉ
(1901)

CHEF DE CLINIQUE ADJOINT A LA FACULTÉ
(1902)

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ
(1903)

LAURÉAT DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE
(Médaille d'argent du concours des prix de l'Internat, 1899)

LAURÉAT DE L'INSTITUT
(Prix Godard, de l'Académie des sciences, 1900)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(Médaille de bronze, 1900; prix Saintour, 1902)

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(Prix de l'Académie, 1903)

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
(1904)

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES SUR LA TUBERCULOSE
(1906)

ENSEIGNEMENT

LEÇONS AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ

CONFÉRENCES DE SÉMÉIOLOGIE A LA CLINIQUE LAËNNEC DE LA FACULTÉ

COURS DE VACANCES A LA CLINIQUE LAËNNEC
en 1902, 1903, 1904, 1905, 1906

EXPOSÉ BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX

1. Calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque. *Soc. anat.*, 3 juillet 1896.
2. Péricardite rhumatismale aiguë. *Soc. anat.*, 20 novembre 1896.
3. Des adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire (en collaboration avec M. le Dr J. Renault). *Rev. mens. des Mal. de l'enf.*, juin 1897.
4. La rougeole à l'hôpital des Enfants-Malades en 1896. *Soc. méd. Hôp.*, 23 juillet 1897.
5. Sur une tumeur épithéliale d'origine parasitaire (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Soc. de Biol.*, 3 juillet 1897.
6. Sur un cas de tumeur épithéliale due à la Bilharzia hæmatobia (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Arch. de Méd. expér.*, novembre 1897.
7. Sur l'hydronéphrose calculeuse de la première enfance. *Assoc. franç. d'urol.*, 1897; *Arch. de Méd. des enfants*, juin 1898.
8. Étude sur le lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses (en collaboration avec M. le Dr Brocq) *Soc. de Dermat.*, 11 novembre 1897; *Ann. de Dermat.*, mai 1898.
9. Étude nouvelle des lésions intertrigineuses de la femme (en collaboration avec M. le Dr Brocq). *Ann. de Dermat.*, janvier 1899.
10. Sur un syndrome clinique non addisonien à évolution aiguë lié à l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le Dr Sergent). *Soc. de Biol.*, 24 décembre 1898; *Arch. gén. de Méd.*, juillet 1899.
11. Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine. *Soc. méd. Hôp.*, 5 mai 1899.
12. La perméabilité rénale étudiée par le procédé du bleu de méthylène dans les affections chirurgicales des reins (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Ann. des mal. des org. gén.-urin.*, avril et mai 1899.

13. Bactériologie de l'intestin (en collaboration avec M. le Dr Marfan). *Soc. de Biol.*, 6 mai 1899; *Presse méd.*, 10 mai 1899.
14. De la transformation mucoïde des cellules glandulaires de l'intestin dans les gastro-entérites des nourrissons (en collaboration avec M. le Dr Marfan). *Presse méd.*, 12 juillet 1899.
15. Sur la présence des microbes dans la muqueuse intestinale des nourrissons atteints de gastro-entérite (en collaboration avec M. le Dr Marfan). *Presse méd.*, 15 novembre 1899.
16. Sur la cryoscopie appliquée à l'exploration de la fonction rénale (en collaboration avec MM. Albarran et Bousquet). *Congr. d'urol.*, octobre 1899.
17. Appendicite et occlusion intestinale (en collaboration avec M. le Dr Aviragnet). *Soc. méd. Hôp.*, décembre 1899.
18. Les fonctions rénales dans les néphrites chroniques. *Soc. méd. Hôp.*, 26 janvier 1900.
19. Etude critique de la méthode de détermination de la toxicité de l'urine et du sérum sanguin. *Revue de Méd.*, février 1900.
20. Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques. Thèse, Paris, 1900 (Prix Godard, de l'Institut).
21. A propos des causes d'erreur introduites dans les expériences de détermination de la toxicité urinaire par le défaut d'isotonie de l'urine et du sang. *Revue de Méd.*, juin 1900.
22. Obs. *in* thèse de Roustain. *De l'utilité du séro-diagnostic dans la fièvre des accouchées.* Paris, 1900.
23. De la perméabilité rénale. Valeur comparée de la cryoscopie et des autres modes d'exploration. Son rôle dans les affections du rein. *Congr. int. de Méd.*, Paris, 1900; *Presse méd.*, 5 septembre 1900.
24. La maladie d'Addison et le syndrome de l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le Dr Sergent). *Congr. intern. de Méd.*, Paris, 1900.
25. Sérum surrénotoxique (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 8 février 1901.
26. La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux (en collaboration avec M. le professeur Landouzy). *Presse méd.*, 16 mars 1901.
27. Obs. *in* thèse de Mulon. *Les applications médicales de la cryoscopie* Paris, 1901.
28. Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1902.
29. Traduction du *Traité de diagnostic médical* de Eichhorst (en collaboration avec M. le Dr Marfan). Paris, in-8°, Steinheil, 1902.

30. La cryoscopie et ses applications cliniques. *Revue de Méd.*, février 1902.
31. Régénération de la capsule du rein aprés décapsulation de l'organe (en collaboration avec M. le Dr ALBARRAN). *Soc. de Biol.*, 21 juin 1902.
32. Note sur l'aspect macroscopique de la capsule surrénale du cobaye à l'état normal et pathologique (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
33. Note sur quelques points de l'histologie normale de la capsule surrénale du cobaye (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
34. Sur deux types anatomo-pathologiques des capsules surrénales du cobaye, déterminés par des intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
35. Sur les réactions histologiques des surrénales à certaines influences pathogénes expérimentales (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. de Biol.*, 8 novembre 1902.
36. Note sur la graisse des capsules surrénales de l'homme (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. anat.*, 28 novembre 1902.
37. Hémorragie hépatique et hémorragie cérébrale. *Soc. anat.*, 28 novembre 1902; et observatione *in* thése de GAUMÉ, 1903.
38. Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Soc. de Biol.*, 5 décembre 1902.
39. La fonction urinaire chez les tuberculeux. Observations *in* thése de Mlle ISCOVESCO, Paris, 1902.
40. Hématoscopie et uroscopie dans un cas d'hématochylurie tropicale (en collaboration avec M. le Dr MARCEL LABBÉ). *Soc. de Biol.*, 20 décembre 1902.
41. Étude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le Dr BIGART). *Journal de Phys. et Path. gén.*, novembre 1902.
42. Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales (en collaboration avec MM. BIGART et HENRI LABBÉ). *Soc. de Biol.*, 24 janvier 1903, et *Presse méd.*, 28 janvier 1903.
43. Étude sur les cytotoxines rénales (en collaboration avec M. le Dr ALBARRAN). *Arch. de Méd. expér.*, janvier 1903.
44. L'insuffisance surrénale (en collaboration avec M. le Dr E. SERGENT). Un volume de la collection Léauté. Paris, Masson, 1903 (Prix Saintour, de la Faculté de médecine de Paris).
45. Valeur clinique de l'examen cytoscopique des urines. *Presse méd.*, 18 mars 1903.
46. Essai sur les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale et l'insuffisance rénale. *Arch. gén. de Méd.*, 23 avril 1903.

47. Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. neurol.*, juillet 1903.
48. Infarctus total du rein chez un asystolique par embolie de l'artère rénale (en collaboration avec M. Salomon), *Soc. anat.*, 16 octobre 1903.
49. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait chloroformique du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. de Biol.*, 31 octobre 1903.
50. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. de Biol.*, 7 novembre 1903.
51. La perméabilité rénale dans les néphrites brightiques. *Revue de Méd.*, novembre-décembre 1903.
52. Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale. 1 vol. de la collection Léauté, décembre 1903 (Prix de l'Académie de médecine).
53. Suractivité fonctionnelle des glandes surrénales dans l'intoxication saturnine expérimentale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 16 janvier 1904.
54. Surrénalite subaiguë avec syndrome d'insuffisance surrénale terminé par la mort (en collaboration avec M. le Dr Heitz). *Soc. méd. Hôp.*, 15 avril 1904.
55. Contribution à l'histoire des surrénalites. Un cas de surrénalite subaiguë (en collaboration avec M. le Dr Heitz). *Tribune méd.*, avril 1904.
56. Péricardite tuberculeuse (en collaboration avec M. Claret). *Soc. anat.*, 13 mai 1904.
57. Sur un cas de cirrhose hypertrophique diffuse due à la tuberculose (en collaboration avec M. le Dr Saaréanu). *Tribune méd.*, 9 septembre 1904.
58. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons locaux du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, septembre 1904.
59. Les cardio-rénaux. *Presse méd.*, 8 octobre 1904.
60. Ictère splénomégalique syphilitique tardif. *Soc. méd. Hôp.*, 4 novembre 1904.
61. Tuberculose expérimentale de l'endocarde (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 5 novembre 1904.
62. Lésions du rein provoquées par le bacille de Koch injecté dans les voies artérielles (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.
63. Tuberculose du rein par injection intra-veineuse de bacilles de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.

64. Tuberculose expérimentale du cœur et de l'aorte. Contribution à l'étude de l'endocardite tuberculeuse (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Revue de Méd.*, 10 janvier 1905.
65. Lésions du rein provoquées par les injections sous-cutanées ou intrapéritonéales de bacilles de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 14 janvier 1905.
66. Lésions du rein provoquées par le bacille de Koch injecté dans les voies urinaires (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 21 janvier 1905.
67. Les affections tuberculeuses des reins. *Bulletin méd.*, 1905, nos 8, 10, 12.
68. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par le bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et de Path. gén.*, mars 1905.
69. Syphilis osseuse multiple nécrosante avec amyotrophie et cachexie (en collaboration avec MM. Lortat-Jacob et Salomon). *Soc. méd. Hôp.*, 16 juin 1906.
70. Article « Tuberculose » in *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de MM. Brouardel et Gilbert, 2e édition, Paris 1905 (en collaboration avec M. le Dr Mosny).
71. Tuberculose et arthritisme. *Congr. de la Tuberculose*, Paris 1905; *Tribune méd.*, 7 octobre 1905.
72. Sur l'histogenèse des tubercules rénaux d'origine toxi-tuberculeuse (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Congr. de la Tuberculose*, Paris, 1905; *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, novembre 1905.
73. Sur les lésions non folliculaires expérimentales dues au bacille de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Congr. de la Tuberculose*, Paris, 1905; *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, novembre 1905.
74. La structure de la glande surrénale normale de l'homme (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Presse méd.*, 28 octobre 1905.
75. Considérations cliniques et thérapeutiques sur la cholélithiase. *Soc. méd. Hôp.*, 10 novembre 1905.
76. Les processus sécrétoires dans la substance corticale de la glande surrénale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 25 novembre 1905.
77. Les syndromes surrénaux. *Presse méd.*, 6 décembre 1905.
78. Étude anatomo-pathologique des glandes surrénales des tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Journal de Phys. et Path. gén.*, janvier 1906.
79. Sur les indications opératoires dans la cholélithiase. *Soc. méd. Hôp.*, 6 avril 1906.

80. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons diffusibles du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, juillet 1906.
81. Rétentions rénales tuberculeuses expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. anat.*, 2 novembre 1906.
82. Lésions des glandes surrénales dans l'intoxication biliaire expérimentale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 10 novembre 1906.
83. Sur les effets des inoculations intravasculaires de bacilles de Koch associés à la ligature d'un uretère (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 novembre 1906.
84. Sur la néphrite épithéliale des tuberculeux. *Soc. méd. Hôp.*, 23 novembre 1906.
85. Étude anatomique des rétentions rénales tuberculeuses expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, janvier 1907.

EXPOSÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX

MALADIES GÉNÉRALES

I. — TUBERCULOSE

Les poisons du bacille de Koch (49, 50, 58, 70, 80).

Comme tous les microbes, le bacille de Koch sécrète des poisons, qui sont les agents de ses effets pathogènes. On les classe actuellement en poisons adhérents au corps bacillaire, dont l'action est locale ; et en poisons diffusibles, dont l'action est générale (tuberculines). Nous avons étudié les uns et les autres, en recherchant leurs effets sur le rein.

Nous avons constaté, avec Salomon, que la tuberculine, employée en préparation artificielle, ou obtenue à l'état naturel par la méthode des sacs de collodion, ne provoque sur cet organe que des lésions légères, parcellaires, banales et inconstantes. Ce fait, confronté avec l'ensemble des données acquises sur ce sujet, montre que la toxicité des poisons diffusibles ne paraît pas très élevée, et ne présente pas de caractères spécifiques ; l'expérimentation n'éclaire guère la question, posée par la clinique, de l'intoxication tuberculeuse générale.

Au contraire, les poisons à action locale exercent des effets remarquablement constants et spécifiques (Auclair) : Avec Salomon, nous avons vérifié sur le rein que l'extrait chloroformique, ou chloroformobacilline, provoque de la sclérose circonscrite avec cellules géantes, et l'extrait éthéré, ou éthérobacilline, détermine l'infiltration diffuse de follicules tuberculeux, la dégé-

nérescence vitreuse et la caséification de ceux-ci et des épithéliums tubulaires rénaux (voy. p. 48). Ce fait, rapproché de constatations analogues faites par d'autres auteurs sur d'autres organes aboutit à cette notion que les follicules tuberculeux sont produits par les poisons locaux sécrétés par le bacille de Koch, et que leur évolution, caséeuse ou fibreuse, dépend de la nature des poisons sécrétés dans chaque cas (Auclair); nos expériences opposent donc la faible toxicité des poisons diffusibles et la banalité de leurs effets à la puissance et à la spécificité de l'action des poisons adhérents.

Les lésions de la tuberculose : Anatomie pathologique et pathogénie générales (70, 72, 73).

Nous avons proposé de classer les lésions de la tuberculose en *lésions folliculaires* et *lésions non folliculaires*. Cette division, adoptée depuis par quelques auteurs, sépare le follicule tuberculeux des classiques, produit incontesté du bacille de Koch et témoin accepté de sa présence, de l'ensemble des altérations épithéliales et conjonctives des parenchymes, dites non spécifiques, et jusqu'ici attribuées généralement aux poisons du bacille.

Nos recherches ont apporté une contribution à la connaissance pathogénique des unes et des autres.

Les lésions folliculaires sont dues à l'action locale des poisons adhérents au corps bacillaire, et impliquent par conséquent la présence du bacille au sein des tissus; nous l'avons vérifié pour le rein.

Les lésions non folliculaires sont-elles dues aux poisons diffusibles ou nécessitent-elles la présence du bacille? Seule, l'expérimentation pouvait trancher la question; par son emploi, nous avons démontré, au moins pour le rein, que les poisons diffusibles n'engendrent que des lésions légères qui ne peuvent guère être comparées aux lésions considérables de la tuberculose humaine.

D'autres expériences nous ont au contraire donné des altérations comparables ; ce sont celles que nous avons faites avec Salomon, en inoculant le bacille et non plus ses poisons diffusibles.

Dans le rein, nous avons provoqué, par injection intra-artérielle de bacilles de Koch, à côté des follicules typiques, des lésions inflammatoires conjonctives, des dégénérescences épithéliales avec formation de cylindres, de la glomérulite ; au niveau du

cœur, des follicules du myocarde en même temps que des formations fibrineuses de l'endaorte et de l'endocarde.

Ainsi donc, on peut provoquer chez les animaux inoculés avec le bacille de Koch des lésions non folliculaires, qui ne se différencient en rien de celles de l'inflammation provoquée par d'autres agents pathogènes. Bien qu'elles ne soient dénoncées par aucune marque spécifique, leur nature ne peut être ici mise en doute, car non seulement leur déterminisme expérimental en atteste l'origine, mais encore la présence fréquente des bacilles à leur niveau en consigne l'authenticité et en explique la genèse.

La conclusion qui se dégage de ces faits expérimentaux s'impose avec certitude : le bacille de Koch est capable de provoquer, au siège même de son activité parasitaire, non seulement des lésions folliculaires, mais encore des lésions non folliculaires, en tous points semblables à celles que produisent d'autres bactéries. Si l'on rapproche de ces données nouvelles l'existence bien connue de follicules, dus à d'autres agents que le bacille de Koch, il semble que la notion de spécificité du tubercule soit singulièrement entamée et chancelante.

Sous quelle influence le bacille de Koch provoque-t-il tantôt des follicules, tantôt d'autres lésions ? Il faut faire intervenir pour une part la réaction propre à chaque tissu, puisque dans une même expérience l'endocarde porte des formations fibrineuses et le myocarde des formations folliculaires. Mais cette spécialisation réactionnelle de tissu ne peut expliquer les faits que nous avons constatés sur les reins. De ceux-là d'autres considérations se dégagent : c'est qu'il n'y a peut-être pas de différences essentielles entre les deux ordres de lésions ; les termes extrêmes de cette série d'altérations qui va depuis l'infiltration leucocytique diffuse jusqu'au follicule typique ne paraissent guère pouvoir être rapprochés ; en réalité tous les intermédiaires se rencontrent, et nous avons pu les noter sur un même rein. Toutes ces lésions, qu'identifie la présence du bacille de Koch à leur niveau, nos expériences les présentent comme les modes réactionnels variables du tissu conjonctivo-vasculaire rénal au bacille de Koch ; le follicule ne serait, dans cette conception, que l'expression la plus haute en même temps que la plus différenciée, mais nullement spécifique et exclusive, des réactions inflammatoires multiples et complexes que le bacille de Koch est susceptible de provoquer dans les tissus.

Histogenèse du tubercule. — Les auteurs sont en désaccord sur la question de savoir si tous les éléments constitutifs du follicule tuberculeux appartiennent à la série lympho-conjonctive (Metchnikoff), ou si les éléments propres des parenchymas glandulaires ou autres participent à cette formation (Baumgarten, Straus). L'étude histogénétique des tubercules provoqués par les poisons bacillaires adhérents éclaire cette ancienne controverse.

Sur le rein, qui a servi déjà de terrain à ce débat, nos préparations montrent en certains points le passage à l'état épithélioïde de cellules des tubes rénaux; toutes les transitions peuvent être observées. Dans d'autres points, on voit aussi des cellules épithélioïdes résultant de lentes transformations de cellules conjonctives ou de leucocytes. Les cellules épithélioïdes, issues de cette double origine, forment par leur coalescence des cellules géantes.

Avec Salomon, nous avons conclu que l'état épithélioïde, comme la dégénérescence vitreuse, qui marchent de pair, résultent de l'agression des poisons adhérents du bacille de Koch; ceux-ci frappent tous les éléments qu'ils rencontrent, les cellules du parenchyma comme les éléments lympho-conjonctifs, dont l'afflux est sollicité par l'invasion du bacille.

En résumé, la formation du follicule résulte de deux processus relevant du bacille : 1° un processus réactionnel, qui se manifeste par l'afflux de cellules lympho-conjonctives, destinées à la phagocytose, ici comme dans toutes les infections; 2° un processus spécifique d'agression toxique, réalisant la dégénérescence vitreuse, la dégénérescence épithélioïde, la cellule géante, et la caséification, qui atteignent indifféremment ces cellules et les éléments propres du parenchyme. Ces phénomènes, nous ne les avons observés avec Salomon que sur le rein : mais il est vraisemblable que l'histogenèse du tubercule ressortit à des lois générales, et qu'ils se retrouveraient sur les autres organes.

Evolution clinique générale de la tuberculose (70).

Dans notre article didactique sur la Tuberculose, en collaboration avec Mosny, nous avons tenté de classer en groupements naturels les différentes évolutions que peut revêtir en clinique cette maladie. Nous avons adopté la division suivante : 1° *tuberculoses sans réactions générales ou tuberculoses locales*; nous les avons définies par ce fait qu'ici le bacille ne semble ni infectant,

ni intoxiquant, et ne se manifeste que par les phénomènes locaux dus à sa végétation; 2° *tuberculoses avec réactions générales*, où la maladie ne se traduit pas seulement par les phénomènes locaux du foyer tuberculeux, mais encore par un ensemble de symptômes, qui révèlent la réaction de tout l'organisme; 3° *tuberculoses à foyers multiples*; la multiplicité des foyers relève de déterminismes différents et exerce une influence variable sur l'évolution de la maladie; 4° *tuberculoses généralisées*, caractérisées par la dissémination de foyers tuberculeux contemporains impliquant l'acuité du processus pathogénique et de l'évolution clinique; 5° *tuberculoses latentes*, où le foyer tuberculeux ne se manifeste ni par des phénomènes locaux, ni par des phénomènes généraux; 6° *tuberculoses larvées*, dont la connaissance est due à M. le professeur Landouzy; ici la tuberculose, au lieu de se manifester par ses symptômes habituels, prend le masque d'une affection, qui lui est ordinairement étrangère; 7° *tuberculoses modifiées*, où l'évolution de la maladie est désorientée par suite d'associations morbides ou du terrain spécial qu'elle a envahi; 8° *tuberculose suivant les âges*, où nous avons signalé les formes propres aux premiers âges de la vie (Landouzy), à l'enfance, à la vieillesse; 9° l'*hérédo-dystrophie tuberculeuse*, où nous rangeons les stigmates et affections diverses dus à la dystrophie, qui marque les descendants de tuberculeux, et qui ont été surtout étudiés par M. Landouzy, puis par Mosny.

Nous avons en outre apporté les faits personnels suivants, qui font connaître certaines formes cliniques particulières de la tuberculose.

Néphrite épithéliale chronique des tuberculeux (26, 67, 70, 84).

Avec M. le professeur Landouzy, nous avons montré que la tuberculose se révèle souvent par les symptômes et les lésions de la néphrite épithéliale chronique. Dans ces cas, la réaction du rein à la tuberculose est prépondérante au lieu d'être accessoire et secondaire, comme dans d'autres; le foyer tuberculeux initial reste plus ou moins latent. Les malades se présentent, évoluent et meurent comme des brightiques, non comme des phtisiques. En dehors de cette notion étiologique, la néphrite épithéliale chronique n'offre ici rien de spécial, si ce n'est son évolution relativement rapide, à l'ordinaire. Mais cette notion est capitale, car, le plus souvent, cette affection rénale relève, à ce qu'il nous a

semblé, de la tuberculose; cette conception a d'ailleurs été confirmée par quelques observations postérieures à notre travail.

Adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire (3).

Avec J. Renault, nous avons observé deux cas, qui nous ont permis de décrire une forme spéciale d'adénophlegmon aigu de l'aisselle, liée à une tuberculose pleuro-pulmonaire; la brusquerie d'apparition de la tumeur ganglionnaire, son volume immédiatement énorme, la violence d'irruption et l'abondance du pus après l'incision, l'aspect séreux, mal lié, de ce pus, qui contient du bacille de Koch seul ou associé, la guérison rapide de l'abcès, constituent ses caractères essentiels. L'adénophlegmon bacillaire de l'aisselle peut être la première manifestation de la tuberculose, les autres symptômes du foyer causal étant soit discutables, soit ultérieurs. A ce titre, ces faits constituent une des formes larvées de la maladie.

Tuberculose et arthritisme (70, 71).

On admet généralement que le terrain dit arthritique est réfractaire à la tuberculose pulmonaire, et que lorsque cette maladie s'y déclare elle y évolue sous la forme de phtisie fibreuse. Nous avons montré qu'il n'existe pas une relation nécessaire entre ces deux états; qu'on voit la phtisie fibreuse chez des individus qu'aucun stigmate ne permet de considérer comme arthritiques; que, par contre, bien des sujets dits arthritiques font la phtisie caséeuse; et qu'au surplus, d'après les travaux d'Auclair, l'évolution fibreuse ou caséeuse de la tuberculose dépend de l'activité toxique du bacille et non de la réaction du terrain.

Mais nous avons étudié une forme spéciale où se trouvent associés un foyer tuberculeux pulmonaire et les éléments constitutifs d'un syndrome arthritique (asthme, emphysème, obésité); le déterminisme de cette forme nous paraît opposé à celui qu'on invoque généralement : c'est la tuberculose qui engendre le syndrome arthritique, et nous avons nommé cette forme *tuberculose arthritisante*. Il s'agit d'individus qui, à la suite d'une atteinte tuberculeuse, voient se développer des crises d'asthme, puis deviennent emphysémateux; au lieu de maigrir, ils engraissent,

parfois jusqu'à l'obésité; le foyer tuberculeux s'arrête dans son évolution; à un moment donné, ils apparaissent comme des arthritiques, porteurs d'un foyer tuberculeux quasiment éteint. Mais la chronologie des accidents en montre l'enchaînement pathogénique; c'est la tuberculose qui a provoqué la réaction spasmodique de l'asthme, la lésion généralisée de l'emphysème, le dépôt de graisse dans les tissus, réalisant par là un syndrome arthritique secondaire. Et il convient d'opposer aux tuberculoses consomptives à syndrome phtisique, les tuberculoses florides à syndrome arthritique.

II. — PATHOGÉNIE DU CANCER

Tumeur épithéliale de la vessie provoquée par des œufs de Bilharzia hæmatobia (5, 6).

Il m'a été donné d'observer avec M. le professeur Albarran un cas de tumeur épithéliale de la vessie, due à la Bilharzia hæmatobia.

Nos coupes nous ont montré une relation topographique étroite entre la prolifération épithéliale atypique et la présence d'œufs du parasite; cette néoplasie ne se présentait pas avec l'aspect qu'elle offre dans les épithéliomas ordinaires de la vessie ni dans les cystites; elle se différenciait de ces dernières par son caractère atypique et par l'envahissement de la sous-muqueuse et de la musculaire sous forme de fins bourgeons d'infiltration larvée : elle se différenciait des épithéliomas ordinaires par sa répartition spéciale, commandée par la répartition des œufs du parasite. Ces raisons, auxquelles vient encore s'ajouter la connaissance d'autres tumeurs épithéliales d'origine bilharzienne observées au niveau de la vessie ou du rectum, par divers auteurs (Damaschino, Bellini, Harrisson), nous ont paru légitimer les relations de cause à effet que nous avons établies entre cette tumeur et la présence du parasite.

Notre observation nous a paru intéressante au point de vue de la discussion sur l'origine parasitaire de certaines tumeurs. Les spo-

rozoaires décrits dans les tumeurs ont été considérés par certains auteurs des plus compétents comme des formes de dégénérescence cellulaire. Un des plus autorisés parmi ces auteurs, M. Cazin, écrit ceci : « En tenant compte surtout de ce fait, que l'étude anatomopathologique des maladies parasitaires ne nous a pas encore montré que les parasites étaient capables de déterminer dans les tissus des réactions autres que des réactions inflammatoires et susceptibles, par exemple, d'aboutir à une néoformation épithéliale, on peut dire que, d'une façon générale, l'hypothèse de la nature parasitaire des cancers épithéliaux ne possède aucun fait certain à son actif. » C'était là, en effet, un postulat de grande valeur : au lieu de chercher des parasites plus ou moins contestables au sein des tumeurs, montrez une tumeur développée sous l'influence d'un parasite incontestable. Notre observation répond à ce desideratum, et vient, suivant nous, à l'appui de la théorie irritative du cancer. Dans cette conception, les proliférations atypiques des épithéliums ou des tissus conjonctifs représentent l'aboutissant des modifications inflammatoires des tissus, quelle que soit l'origine de cette inflammation. Que ce processus soit de cause mécanique, chimique ou parasitaire, il peut conduire au cancer par une série de stades intermédiaires, que l'on connaît aujourd'hui : ce sont les formations qui relient les bronchites chroniques au cancer bronchique (Menetrier), les adénomes du foie et du rein (Sabourin) qui relient les inflammations chroniques au cancer de ces organes, les mêmes néoplasies décrites dans les muqueuses digestives et vaginales (Pichevin, Pettit, Cestan) dans la muqueuse urinaire (Hallé), dans la prostate (Albarran et Hallé). Nous en avons rapproché cet épithélioma, developpé à la suite d'une cystite chronique sous l'influence des œufs de Bilharzia. Aucun fait ne saurait mieux montrer que la spécificité d'un néoplasme appartient à la cellule génératrice, non à l'agent qui en a provoqué la prolifération.

III. — ROUGEOLE

(4).

Publiant la statistique de la rougeole de l'hôpital des Enfants-Malades en 1896, nous en avons dégagé quelques notions cliniques et enseignements thérapeutiques : comme symptômes particuliers nous avons noté la constance du liséré gingival, étudié les relations de la diarrhée avec l'évolution de la rougeole et ses complications bronchopulmonaires, confirmé la grande fréquence des adénopathies plus ou moins généralisées, que nous avons considérées comme appartenant en propre à la rougeole et non comme une complication. Nous avons montré, grâce à nos chiffres et à ceux d'autres auteurs, que l'isolement en masse de la rougeole en aggrave le pronostic, et que le seul moyen d'abaisser la mortalité relativement considérable de cette maladie soignée à l'hôpital est d'isoler les cas compliqués. Enfin nous avons apporté à la méthode des bains chauds préconisée par le professeur Renaut la contribution de nos succès dans la prévention et la cure des complications bronchopulmonaires.

IV. — FIÈVRE TYPHOIDE

Le séro-diagnostic de Widal dans la fièvre des accouchées (22).

Nous avons publié les observations, qui ont fait le sujet de la thèse de Roustain, de deux femmes, accouchées récemment, qui contractèrent une fièvre typhoïde mortelle. Le diagnostic, impossible

cliniquement entre cette maladie et la fièvre puerpérale, fut donné par la séro-réaction positive dans les deux cas, et confirmé par l'autopsie. Ces deux faits illustrent l'utilité de ce procédé, étant donnée l'importance pratique dans ce cas d'un diagnostic, d'où dérivent des conclusions thérapeutiques particulières.

MALADIES LOCALES

I. — PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DES REINS

PHYSIOLOGIE NORMALE

Fonction dite de sécrétion interne du rein (20).

Les recherches expérimentales de Brown-Séquard et de E. Meyer ont prouvé l'existence d'une fonction du rein autre que sa fonction d'excrétion urinaire, fonction qu'ils ont rapprochée des sécrétions internes, mieux connues, des autres glandes. La nature de cette fonction a été étudiée encore par d'autres auteurs qui ont expérimenté sur l'homme et les animaux les effets du suc rénal.

Avec M. le professeur Albarran, j'ai entrepris quelques recherches sur ce sujet. Nous avons voulu voir si la mort est aussi rapide après l'extirpation des reins, qui supprime les fonctions rénales totalement, qu'après la double ligature urétérale, qui ne suspend que leur sécrétion externe. Ces expériences ont été faites sur le lapin par la voie lombaire, qui rend très facile l'opération et réduit au minimum la part du traumatisme.

Il ressort de ces expériences que les animaux néphrectomisés meurent en moyenne deux fois plus vite que les animaux ligaturés, du moins en ce qui concerne le lapin.

Nous avons fait aussi sur des lapins néphrectomisés des injections de suc rénal, pour essayer de prolonger leur vie. Le résultat a été inverse, ce qu'on peut expliquer par la haute toxicité de

l'extrait rénal, que d'autres expériences nous ont apprise (voy. p. 39).

De l'ensemble des expériences et des observations connues, il semble ressortir que le rein possède, indépendamment de sa fonction d'émonction, d'autres fonctions dont la nature est encore inconnue, mais dont l'existence ne semble pas contestable. Provisoirement, j'ai désigné ces fonctions obscures sous le nom de fonction interne, par opposition à la fonction externe, qui préside à l'élimination urinaire. Ce terme m'a paru assez vague pour être à l'abri de toute critique visant l'ignorance où nous sommes de la nature et du processus exact de cette fonction.

Mode d'élimination des chlorures par le rein (30, 51).

L'attention a été récemment attirée sur le rôle de la rétention des chlorures dans le mécanisme des accidents présentés par certains malades dont les reins sont altérés; et on a invoqué la spécialisation de la fonction excrétrice du rein par les chlorures (Widal). Des faits m'avaient antérieurement montré que les chlorures ne s'éliminent pas toujours parallèlement aux autres substances de l'urine. J'ai observé des sujets porteurs de lésions d'un seul rein et chez lesquels la sécrétion urinaire de chaque côté pouvait être étudiée séparément, grâce au cathétérisme urétéral. Or, souvent, j'ai constaté que le rein sain, qui élimine plus d'urée et de phosphates que le rein malade, élimine moins de chlorures. Cette *inversion de l'élimination chlorurée*, déjà signalée par le professeur Lépine à la suite d'expériences et par Chabrié à la suite d'observations cliniques analogues aux miennes, n'est pas un phénomène constant. Mais il concorde bien avec les faits, classiques aujourd'hui, qui prouvent les divergences de l'élimination des chlorures et de celle des autres corps. Cette inconstance, l'irrégularité de l'élimination des chlorures, semblent devoir imposer une certaine réserve à l'égard des méthodes qui prétendent baser sur l'élimination chlorurée une appréciation de la fonction rénale.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Seule, la fonction d'excrétion urinaire a pu jusqu'ici être étudiée scientifiquement à l'état pathologique; elle est communément désignée en clinique sous le nom de perméabilité rénale. Les

déviations morbides de la perméabilité rénale entraînent des effets sur l'organisme, et des effets sur la composition des urines. Les premiers engendrent les signes cliniques qui les expriment; les seconds fournissent les méthodes techniques qui les dénoncent. Nos recherches ont porté sur les uns et sur les autres.

Méthodes d'exploration de la perméabilité rénale (12, 16, 19, 21, 23, 27, 29, 30, 52.)

Ces méthodes appartiennent à deux catégories :

Les unes ont pour principe d'introduire dans l'organisme une substance dont on étudie ensuite le mode d'élimination; j'ai proposé de les appeler procédés d'exploration de la *perméabilité expérimentale*.

Les autres procédés visent à déterminer l'état de la fonction excrétrice par l'étude des principes emportés physiologiquement par l'urine; ils recherchent donc la *perméabilité vraie*. Parmi les premiers, je n'ai personnellement étudié que le procédé du bleu de méthylène, de MM. Achard et Castaigne. J'ai, au contraire, étudié la valeur et les résultats des différents procédés de la seconde catégorie, à savoir l'analyse chimique, l'analyse physique (densimétrie et cryoscopie), l'analyse toxique de l'urine.

PROCÉDÉ DU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Valeur du procédé. — Nous avons utilisé, avec M. Albarran, le procédé du bleu sur des malades atteints d'affections chirurgicales des reins, dont quelques-uns nous fournissaient, grâce au cathétérisme urétéral, des conditions expérimentales excellentes de contrôle; nous avons pu ainsi nous rendre compte que le procédé du bleu de méthylène peut donner d'utiles renseignements sur l'état de la perméabilité rénale, à la double condition de noter tous les éléments de la courbe d'élimination du bleu, en leur assignant à chacun leur valeur, et de ne pas séparer les résultats de l'épreuve du bleu de l'analyse clinique du sujet. En effet, dans la plupart des cas, les perturbations de la courbe d'élimination correspondent à des modifications de la sécrétion rénale; mais il est des cas où tel des éléments de cette courbe est anormal, alors que le rein fonctionne normalement. En outre, une même modification d'un des éléments de la courbe d'élimination du bleu peut s'observer dans des conditions physio-pathologiques différentes.

C'est pourquoi il faut tenir grand compte des circonstances pathologiques où l'épreuve a été pratiquée, pour attribuer à chaque élément sa véritable signification. Et encore, dans certains cas, ne peut-on pas interpréter d'une manière certaine la courbe d'élimination du bleu.

L'objection capitale que l'on a adressée à ce procédé comme aux procédés analogues, c'est qu'il ne donne d'indications que sur l'élimination d'une seule substance, et qu'il n'est pas prouvé que toutes les substances, en particulier celles dont la rétention détermine des accidents, s'éliminent de la même manière (Lépine). Les faits que j'ai observés, tant avec le cathétérisme urétéral que dans les conditions communes, témoignent qu'il y a sinon parallélisme rigoureux dans l'élimination de toutes les substances de l'urine, du moins concordance relative entre l'épreuve du bleu et les diverses méthodes d'exploration de la perméabilité rénale.

Valeur séméiologique des diverses modalités de l'élimination du bleu. — Nous avons établi, avec M. Albarran, que la donnée la plus sûre, pour l'interprétation des résultats, est l'intensité de l'élimination; elle est facilement appréciable à la vue, qui permet une comparaison suffisante d'un cas à l'autre.

De même l'observation des faits cliniques ou expérimentaux d'hypertrophie compensatrice du rein nous a montré que le polycyclisme et la prolongation de l'élimination du bleu peuvent être engendrés par cet état anatomique et fonctionnel de l'organe, ce qui ajoute une donnée nouvelle aux différentes interprétations données jusqu'alors de ces phénomènes.

Mais nous n'avons pu formuler de conclusions fermes au sujet de la valeur séméiologique du chromogène, que l'on rencontre concomitamment avec le bleu, ou seul, dans l'urine. Nous pensons que la production de ce leuco-dérivé n'est pas due à l'alcalinité des urines, ni à un trouble de la perméabilité rénale, mais bien à des modifications d'ordre chimique dans l'élimination du bleu, dont le siège, peut-être extra-rénul, et la nature ne sont pas encore élucidés. Cette interprétation est basée en particulier sur les faits que nous avons appelés « élimination croisée », où il y a alternance d'élimination de bleu et de chromogène.

Mode d'élimination du bleu. — J'ai encore, avec M. Albarran, recherché expérimentalement le sort du bleu injecté dans l'organisme; nous avons reconnu la présence dans le sang de l'animal injecté, de dérivés du bleu; celui-ci n'y existe pas en nature, car

le sérum n'est pas coloré, mais ce sang injecté à un autre animal détermine chez celui-ci l'apparition du bleu dans son urine. Nous avons vu aussi histologiquement que le bleu se rencontre dans les diverses parties du rein, vaisseaux, glomérules, et surtout cellules de Heidenhain.

ANALYSE CHIMIQUE DE L'URINE

Les recherches que j'ai faites avec cette méthode m'ont amené aux conclusions suivantes, sur la valeur séméiologique de l'analyse chimique de l'urine, envisagée comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

L'analyse chimique, assez longue et délicate, ne mesure qu'un nombre restreint de substances et peut-être les moins intéressantes au point de vue de leur toxicité. En outre, la composition de l'urine ne dépendant pas seulement de la qualité du parenchyme rénal, mais encore de conditions indépendantes de la fonction rénale, telles que l'état de la nutrition générale ou de certains organes, comme le foie, il serait indispensable, pour tirer de l'analyse de l'urine des indications sur la perméabilité rénale, de comparer la composition chimique de l'urine à la composition chimique du sang. Or, l'analyse chimique du sang comporte des manipulations d'une longueur et d'une difficulté incompatibles avec les nécessités de la clinique.

Donc l'analyse chimique est une méthode infidèle pour estimer la valeur fonctionnelle du rein.

Exception doit être faite pour les affections unilatérales de cet organe, où la séparation des urines permet de comparer la composition chimique de l'urine d'un côté à celle de l'autre. Le rein sain servant de témoin, tous les facteurs extra-rénaux de la composition de l'urine sont en quelque sorte neutralisés, et l'analyse chimique devient une méthode parfaitement sûre.

DENSIMÉTRIE

La densimétrie présente, comme l'analyse chimique, le même inconvénient de ne pouvoir facilement être appliquée au sang; or, la densité de l'urine devrait être comparée à la densité du sang pour qu'on puisse en tirer des indications sur la perméabilité rénale.

En outre, la densité d'une solution ne dépend pas seulement de la quantité de substances dissoutes, du nombre des molécules en

solution, mais encore du poids spécifique de ces substances, du poids de ces molécules. Or, cette notion de poids moléculaire n'offre aucun rapport avec la fonction du rein. Il résulte de ces considérations que la densimétrie urinaire ne peut être employée avec sécurité pour l'exploration de la fonction rénale.

ANALYSE TOXIQUE DE L'URINE

On peut ainsi désigner l'évaluation de la toxicité de l'urine. La détermination de cette toxicité a été proposée comme moyen indirect de connaître le fonctionnement du rein, moyen indirect, mais adéquat, puisqu'il renseigne sur ce qu'il importe le plus au médecin de connaître, à savoir la quantité de substances toxiques qui passent ou qui sont arrêtées au niveau du rein. Cette détermination se fait grâce à la méthode aujourd'hui classique de M. le professeur Bouchard. Mais elle a été l'objet de nombreuses critiques, dont j'ai essayé de contrôler la valeur.

On a soutenu que la prétendue toxicité de l'urine était due à son pouvoir coagulant; dans mes expériences, je n'ai observé des caillots intra-cardiaques que deux fois sur vingt-huit cas; donc l'objection est de peu de valeur; en outre, j'ai montré que l'addition de substances anticoagulantes, proposée par Guilhon et par Lesné (extrait de sangsues ou chlorure de sodium), pouvait modifier les données de l'expérience, et introduisait une cause d'erreur notable.

On a incriminé également le pouvoir globulicide de l'urine, cette propriété étant due à la différence de la concentration moléculaire de l'urine essayée et du sang du lapin injecté avec elle, d'où la production d'échanges osmotiques entre les globules rouges de ce sang et le nouveau milieu qui leur est imposé; d'où, en un mot, la destruction des globules rouges. C'est une destruction globulaire et non l'intoxication de l'organisme, qui causerait la mort de l'animal. J'ai montré par une double série d'expériences, où je comparais la toxicité de l'urine en nature à celle de l'urine rendue isotonique au sang de lapin, que les phénomènes de l'osmose ne jouent qu'un rôle accessoire dans les expériences de toxicité; qu'ils modifient le terme numérique de cette propriété pour une urine déterminée, mais que les rapports de toxicité des diverses urines employées ne sont modifiés que dans des limites restreintes, négligeables en clinique; que d'ailleurs les corrections isotoniques, obtenues par la dilution de l'urine ou par le

calcul selon la méthode de Claude et Balthazard, entraînent plus de causes d'erreur dans la détermination de la toxicité que la part qui, dans celle-ci, revient aux phénomènes osmotiques.

De ces recherches, j'ai conclu que la méthode des injections intravasculaires permet de déterminer la toxicité de l'urine, mais sous les réserves et conditions suivantes : *a*) il ne faut pas lui demander des mensurations rigoureuses et absolument exactes, mais bien des évaluations approximatives, suffisantes pour comparer entre elles diverses urines, suffisantes donc pour les besoins de la clinique ; *b*) il convient d'employer une technique toujours identique à elle-même et rationnellement établie. Les fondements de cette technique, je les ai empruntés aux recherches d'autres auteurs ; la contribution personnelle que j'y ai apportée a été de montrer qu'il convenait de n'introduire aucune modification dans la composition de l'urine. La méthode de M. le professeur Bouchard conserve donc toute sa valeur clinique.

Cette méthode ainsi légitimée, je l'ai appliquée à l'exploration de la perméabilité rénale. A ce point de vue, elle m'a semblé passible du reproche qu'elle ne fournit qu'une mesure de la toxicité de l'urine considérée en elle-même. Pour donner des renseignements exacts sur la fonction excrétrice du rein, la toxicité de l'urine devrait être comparée à la *toxicité du sang*.

Or, mes expériences m'ont montré que la méthode des injections intra-vasculaires appliquée au sérum sanguin donne, pour des raisons qui nous échappent encore, des résultats beaucoup moins précis, moins clairs et moins fidèles que dans son application à l'urine ; j'ai noté, à ce sujet, que dans quatre cas seulement sur vingt et un, la toxicité du sérum était inversement proportionnelle à celle de l'urine. Donc l'impossibilité de comparer ces deux éléments d'appréciation enlève à la recherche de la toxicité urinaire une partie de sa valeur comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

CRYOSCOPIE

Les premiers en France, nous avons proposé avec MM. Albarran et Bousquet (*Assoc. franç. d'Urologie*, 1899) d'appliquer la cryoscopie à la clinique urologique. Depuis, nous avons continué sur ce sujet des recherches nombreuses, qui nous ont conduits à instituer un procédé personnel et à contrôler la valeur des différentes méthodes cryoscopiques.

Critique de la cryoscopie en général. — On a formulé diverses objections contre l'application de la cryoscopie à la biologie. Nous avons montré que les causes d'erreur, dues à l'ionisation des solutions étendues, aux combinaisons chimiques des corps dissous, à la dépendance relative qui lie la concentration moléculaire des solutions aqueuses au poids moléculaire des substances dissoutes, sont numériquement minimes et par conséquent négligeables en clinique; car le clinicien, qu'il s'agisse de dosage chimique, de toxicité, de cryoscopie, doit se contenter de valeurs approximatives, qui lui servent de points de repère pour des estimations comparatives de cas différents.

Méthodes cryoscopiques en particulier. Cryoscopie du sang. Méthode de Kümmel. — La recherche systématique de la concentration moléculaire du sérum sanguin a été proposée par Kümmel pour s'assurer du fonctionnement du rein. D'après lui, lorsque Δ descend au-dessous de — 0,58 à — 0,60, on doit considérer l'appareil rénal comme insuffisant. Nous avons montré que le rein peut être altéré sans que le point Δ soit abaissé, et que Δ peut être abaissé sous d'autres influences que l'insuffisance rénale (asphyxie de la cyanose, de l'asystolie; diabète). La méthode de Kümmel ne nous paraît donc pas fidèle.

Cryoscopie de l'urine. — La concentration moléculaire de l'urine, que mesure la cryoscopie, est trop inconstante à l'état normal pour pouvoir, envisagée isolément, servir à reconnaître les perturbations de la perméabilité rénale; mais diverses méthodes, basées sur l'emploi de cette valeur, prétendent y parvenir.

Dans les affections unilatérales des reins, l'état fonctionnel du rein malade peut être décelé par l'évaluation du Δ de l'urine qu'il sécrète, si on le compare à celui de l'urine du côté opposé, qui sert de témoin. C'est ce qu'avec MM. Albarran et Bousquet nous avons vérifié en associant le cathétérisme urétéral à la cryoscopie; nous avons constaté que l'abaissement du Δ est proportionné au degré d'imperméabilité rénale. Mais ce procédé n'est pas utilisable dans les conditions communes, pour les affections bilatérales des reins.

Méthode de Koranyi. — Cette méthode consiste à prendre, comme mesure de la fonction rénale, le rapport du Δ de l'urine au taux de celle-ci en chlorure de sodium. Nous avons montré, après d'autres auteurs, que ce rapport à l'état normal ne présente aucune fixité; qu'il concède un trop grand rôle au chlorure de

sodium, dont nous connaissons les variations d'élimination indépendantes de la perméabilité rénale; que cette valeur mesure plus l'activité circulatoire que l'activité sécrétoire du rein, si l'on tient compte des considérations mêmes qui ont porté Koranyi à l'adopter. De fait, cette méthode a été peu employée en France.

Méthode de Claude et Balthazard. — Ces auteurs ont institué une méthode, basée sur une théorie particulière de la sécrétion urinaire (théorie de Koranyi), qui prétend mesurer séparément l'activité glomérulaire, l'activité des épithéliums, et le travail utile de la perméabilité rénale.

Nous avons rapporté des cas où les formules fournies par cette méthode sont d'une interprétation difficile, des cas où elles sont manifestement erronées; et nous avons montré que cela tient peut-être à ce que les formules, au lieu d'être établies chacune isolément par l'analyse directe de l'acte fonctionnel partiel qu'elles prétendent apprécier, sont déduites les unes des autres par le calcul à partir de quelques termes numériques, dont j'ai montré quelques-unes des causes d'erreur auxquelles ils sont soumis. La signification même de ces formules est sujette, d'après Claude et Balthazard, à des variations qui leur enlèvent singulièrement de leur précision apparente. Enfin, la conception de ces formules procède entièrement d'une hypothèse sur la physiologie du rein, dont la légimité n'est rien moins que démontrée.

Méthode personnelle. — Nous avons dit qu'à notre sens le principal défaut des autres méthodes d'exploration de la perméabilité vraie (analyse chimique, toxicité, densimétrie) était leur inaptitude à comparer le sang à l'urine. La cryoscopie permet au contraire cette confrontation. C'est sur ce principe que nous avons institué la méthode suivante.

On détermine $\bar{\Delta}$ du sérum sanguin, Δ de l'urine dans le même temps, donc dans les mêmes conditions de la fonction rénale (habituellement le matin à jeun); on note le volume de l'urine émise en vingt-quatre heures. On prend le rapport $\frac{\Delta u}{\Delta s}$. La valeur r qui représente le quotient de ce rapport permet d'apprécier le rôle de la perméabilité rénale dans la constitution du Δ urinaire. Mais il est nécessaire de multiplier cette valeur r comme toutes les valeurs numériques de l'urine par le volume V de l'urine en vingt-quatre heures. La formule $r \times V = R$ représente l'*élimination moléculaire*.

La première formule vise donc plutôt l'activité épithéliale, la perméabilité propre du rein; la seconde, les effets utiles de cette activité, le rendement du rein.

Cette méthode nous avait paru devoir être satisfaisante, car elle se contente de fournir, sans reposer sur aucune hypothèse, des mensurations numériques exactes et globales; et, comportant la confrontation de l'urine et du sang, elle permet de faire la part de la fonction rènale dans la composition de l'urine. L'expérience n'a pas entièrement confirmé ces présomptions. Dans bien des cas les formules sont d'une interprétation malaisée; parfois, elles sont évidemment inexactes. Cela tient sans doute à ce que les variations de Δu oscillent dans un champ très étendu, tandis que l'échelle des variations de Δs est très restreinte ; cette disproportion entraîne dans un certain nombre de cas la viciation des rapports de ces deux valeurs.

VALEUR COMPARÉE DE CES MÉTHODES

Cette étude critique est basée sur l'observation de plus de deux cents cas.

Comme on le voit, aucune de ces méthodes n'est à l'abri de critiques : aucune ne fournit de résultats constamment fidèles. Notre méthode cryoscopique personnelle et l'épreuve du bleu sont celles qui nous ont le plus souvent donné les résultats les plus clairs et les plus instructifs. Dans la pratique, elles nous semblent devoir être employées de préférence aux autres. Dans les études théoriques, il faut associer toutes les méthodes, pour en contrôler les résultats. C'est ce que nous avons fait dans nos recherches.

La perméabilité rénale dans les diverses affections du rein (12, 16, 18, 20, 23, 26, 30, 39, 40, 51, 52, 59).

D'après la doctrine classique, les altérations pathologiques du rein entraînent toujours la diminution de la perméabilité rénale. Bard a le premier constaté, à l'aide des procédés d'exploration de la perméabilité expérimentale (principalement de l'épreuve du bleu), que la perméabilité est conservée ou augmentée dans les néphrites épithéliales. Nous avons confirmé cette notion, non seulement à l'aide de l'épreuve du bleu, mais en l'étayant sur les données de tous les procédés d'exploration associés. Nous avons ensuite fait, à l'aide de cette méthode, la revision des diverses

affections du rein, pour découvrir l'état de la perméabilité de cet organe dans chacune d'elles.

NÉPHRITES BRIGHTIQUES

Pour ne pas verser dans des confusions, qui n'ont pas été toujours évitées, nous avons cru devoir délimiter le cadre des faits étudiés ici, en définissant ces néphrites : « les néphropathies, aiguës ou chroniques, dues à des intoxications ou des infections descendantes, et ne s'accompagnant pas du développement dans le rein de lésions spécifiques (tubercule, gomme, cancer, processus consécutifs aux sténoses vasculaires ou urétérales) ».

Nous avons rangé ces néphrites en nous basant uniquement sur leurs *symptômes* et leur *évolution clinique*, en trois groupes répondant aux classifications que, sous des noms divers, on peut retrouver d'ailleurs dans toutes les descriptions classiques ; *a*) les néphrites qui ont été désignées improprement d'un terme anatomique, les néphrites épithéliales chroniques, dites encore néphrites diffuses, néphrites parenchymateuses ; elles se caractérisent par leur symptomatologie (albuminurie, oligurie, œdèmes); et leur évolution les subdivise en deux catégories, selon que, relativement rapide, elle conduit le malade à la mort en quelques mois avec les lésions du gros rein blanc ; selon que, plus lente, elle présente une transformation symptomatique qui lui assigne une seconde phase évolutive, dite phase d'atrophie ou de sclérose secondaire ; *b*) les néphrites, dites à tort interstitielles chroniques, ou atrophiques, ou scléreuses, qui sont caractérisées par une symptomatologie entièrement différente de celle des précédentes ; *c*) enfin, les néphrites aiguës, dont les symptômes et l'évolution diffèrent selon la gravité du processus, en général infectieux, qui les cause.

Pour les néphrites chroniques nous revenons ainsi à la conception dualiste du mal de Bright, dont nous avons essayé d'asseoir la légitimité sur deux ordres de considérations : des considérations cliniques que nous résumerons plus loin (voy. p. 42), et les considérations physiologiques suivantes :

Le fonctionnement du rein est entièrement différent dans les deux formes cliniques et il y a concordance entre la conception dualiste et les données de l'exploration fonctionnelle du rein. Dans les néphrites du premier groupe, *néphrites dites épithéliales chroniques*, la perméabilité rénale présente une modalité très particulière : l'épreuve du bleu montre une élimination massive, à début

précoce, intensité très forte, durée courte ; les urines sont d'une toxicité normale ; l'analyse chimique et la cryoscopie des urines fournissent des valeurs quelquefois normales, quelquefois diminuées ; mais cette diminution des principes dissous de l'urine tient sans doute à leur diminution dans le sang et non à un arrêt au niveau du rein, car la densité et la concentration moléculaire du sang (Δs) sont toujours faibles. Et j'ai insisté sur l'importance de l'association de l'élimination massive du bleu et de la valeur de Δs inférieure au chiffre normal —0,56, comme caractérisant essentiellement la formule physiologique de cette variété de néphrites. Dans les formes lentes de celles-ci, cette formule se modifie ; au fur et à mesure qu'on assiste à la transformation symptomatique mentionnée plus haut, on voit les formules d'imperméabilité rénale se substituer à la précédente.

Un fait domine l'état physiologique dans ces cas, c'est la faible concentration du sang, la diminution de la crase sanguine, que Bard appelait dyscrasie par déperdition, et que j'ai désignée par le terme de « méiocrasie ». Aussi ai-je pu attribuer aux néphrites du premier groupe le nom de *néphrites méiocrasiques*.

Dans les *néphrites dites interstitielles chroniques*, la perméabilité rénale présente d'une manière constante une modalité opposée : l'épreuve du bleu montre la diminution de l'élimination plus ou moins accusée ; l'analyse chimique, la toxicité et la cryoscopie des urines, témoignent toutes de la diminution de l'excrétion urinaire : et la composition du sang dénonce la cause rénale de cette diminution : car sa densité et sa concentration moléculaire sont plus élevées que normalement. L'élimination diminuée du bleu jointe à la valeur de Δs supérieure à —0,56 constituent la formule claire de l'imperméabilité rénale, qui se retrouve toujours, plus ou moins marquée, au cours de ces néphrites. La crase sanguine est donc caractérisée ici par un phénomène inverse de celui du groupe précédent ; la cryoscopie décèle un état de « pleiocrasie », et j'ai attribué à cette variété de néphrites le nom de *néphrites pleiocrasiques*.

Dans les *néphrites aiguës*, l'état de la perméabilité rénale est variable : à peine modifiée, dans les cas légers, bénins, elle est d'autant plus diminuée qu'il s'agit de cas plus intenses, plus graves. Toutes les méthodes d'exploration s'accordent à plaider dans ce sens. Lorsque l'imperméabilité rénale est très accusée, elle entraîne la pleiocrasie.

ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE

De deux cas étudiés, l'un nous a paru caractérisé par une imperméabilité rénale légère, l'autre par une perméabilité normale. Il semble bien, en effet, d'après les travaux récents, que l'orthostatisme puisse s'observer aussi bien au cours d'albuminuries sans néphrite qu'au cours d'albuminuries avec néphrite.

POLYURIE NERVEUSE

Chez trois malades, nous avons noté la conservation de la perméabilité rénale, par la méthode de Claude et Balthazard, qui s'est montrée plus fidèle que les autres dans ce cas particulier.

REIN CARDIAQUE

Achard et Castaigne avaient noté, à l'aide de l'épreuve du bleu, la conservation de la perméabilité des reins atteints de congestion d'origine cardiaque. Nos recherches confirment cette notion par les données de toutes les méthodes d'explorations associées. Aussi bien chez les cardio-artériels sans néphrite (myocardite chronique ou aortite chronique) que chez les mitraux, la perméabilité rénale est normale, au cours comme en dehors des périodes d'asystolie ; on n'observe pas ordinairement de pleiocrasie sanguine.

REIN DIABÉTIQUE

L'hyperglycémie et la glycosurie se traduisent par une élévation anormale du Δ sanguin et du Δ urinaire; mais l'étude des rapports de ces deux valeurs comme l'application des autres méthodes d'exploration dévoilent la conservation de la perméabilité rénale, dans les cas de diabète simple, comme dans ceux de diabète avec albuminurie et de coma diabétique, du moins d'après les faits que nous avons étudiés; les lésions rénales du diabète, que nous y avons reconnues histologiquement, n'entraînent donc pas la diminution de la perméabilité rénale.

HÉMATOCHYLURIE TROPICALE

Dans un cas étudié avec Marcel Labbé, la perméabilité rénale nous est apparue normale.

NÉPHRITES DES URINAIRES

Les faits que nous avons pu étudier à la clinique de Necker concernent d'anciens rétrécis ou prostatiques portant les lésions

infectieuses du rein, connues depuis les travaux de notre maître, M. Albarran. Dans ces néphropathies, la perméabilité rénale nous a toujours paru diminuée; mais la polyurie rétablit la suffisance de l'émonction rénale, et nous n'avons pas observé de pleiocrasie sanguine : le Δ du sang reste normal.

REIN POLYKYSTIQUE

Un cas, étudié à l'aide du bleu et des méthodes cryoscopiques, nous a montré les formules de l'imperméabilité rénale avec pleiocrasie sanguine. La physiologie pathologique, comme la symptomatologie, rapproche donc cette affection de la néphrite interstitielle chronique.

RÉTENTIONS RÉNALES ASEPTIQUES

Dans les petites rétentions par rein mobile, la perméabilité rénale nous a paru normale; dans les volumineuses uronéphroses au contraire, elle est diminuée.

RÉTENTIONS RÉNALES SEPTIQUES

Dans les pyonéphroses, la perméabilité rénale est toujours diminuée; elle l'est davantage, toutes choses égales d'ailleurs, que dans les uronéphroses; le bleu s'élimine avec retard, une intensité faible, et une durée raccourcie; la composition chimique comme la concentration moléculaire de l'urine attestent la diminution de la fonction sécrétrice du rein; mais le rein opposé supplée suffisamment à cette imperméabilité unilatérale; nous n'avons pas constaté de pleiocrasie sanguine.

TUBERCULOSE RÉNALE INFILTRÉE

Dans cette forme de tuberculose rénale (voy. p. 50), où le rein est partiellement détruit, on note en général une imperméabilité considérable; parfois le bleu ne passe plus du tout; la diminution de la perméabilité s'accuse même dans les cas initiaux.

CANCER DU REIN

Dans cette affection aussi la perméabilité rénale est diminuée.

Dans les quatre dernières catégories d'affections (rétentions rénales aseptiques et septiques, tuberculose infiltrée, cancer) nous avons pu, en collaboration avec M. le professeur Albarran, déceler l'état de la perméabilité rénale en associant le cathétérisme uré-

téral aux méthodes d'exploration. Cette pratique nous a montré que lorsque les lésions sont bilatérales, le trouble de la fonction se manifeste pour les deux reins; lorsqu'elles sont au contraire localisées à un seul rein, celui-ci seul accuse la diminution de la perméabilité; au contraire, le rein opposé présente une suractivité compensatrice : celle-ci se manifeste par la précocité, la prolongation, l'intensité et le polycyclisme de l'élimination du bleu et par la richesse de la composition de l'urine ; en outre, on note que le rein lésé élimine le bleu et les matériaux de l'urine d'une manière continue, le rein opposé d'une manière discontinue. Il faut faire exception pour le cancer du rein, où il apparaît peu de différence dans le fonctionnement de chaque rein, sans doute en raison des lésions de néphrite diffuse du rein opposé au cancer, qu'a fait connaître M. Albarran.

SYMPTOMATOLOGIE GÉNÉRALE

De nos constatations physiologiques, nous avons déduit deux ordres de considérations : ayant relevé la série des symptômes rénaux qui expriment chaque modalité spéciale de la perméabilité rénale, nous avons pu reconnaître le déterminisme physiologique des symptômes rénaux et les grouper en familles naturelles, en syndromes, dont chacun répond à un trouble particulier de cette fonction. Ce sont les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale; nous avons pu ainsi préciser le sens et le champ de l'insuffisance rénale. D'autre part, nous avons été amené à distinguer ce qui, dans le complexus clinique des accidents dits urémiques, provient de l'insuffisance rénale et ce qui n'en provient pas. Nous avons entrepris cette tâche en nous aidant surtout de la confrontation des diverses néphropathies, et en particulier des néphrites des urinaires. En effet, dans celles-ci comme dans le rein polykystique, la lésion étant locale, on peut aisément discerner les symptômes qui dépendent en propre de l'imperméabilité rénale, qu'elle détermine; tandis que dans les néphropathies médicales, qui s'accompagnent de lésions de tout l'organisme, le trouble fonctionnel rénal se complique de l'insuffisance d'autres organes, dont les symptômes viennent donner leur note dans le complexus clinique.

Les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale (46).

Nous avons pu distinguer un syndrome d'imperméabilité rénale et un syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale.

SYNDROME D'IMPERMÉABILITÉ RÉNALE

Il comprend des signes résultant de l'entrave apportée : 1) à la dépuration de l'organisme, 2) à la régulation de la tension vasculaire, 3) à la régulation de la composition du sang, — qui sont les trois effets de la perméabilité rénale physiologique.

Les signes d'insuffisance de la dépuration urinaire sont constitués par une série qui va depuis certains petits signes du brightisme (céphalée, troubles visuels, prurit, crampes, myosis) jusqu'à certains accidents dits urémiques (sécheresse de la langue et stomatite, dyspepsie et vomissements, diarrhée, dyspnée, désordres nerveux).

Les signes qui marquent le défaut de régulation de la tension vasculaire se résument dans l'hypertension artérielle, conséquence mécanique de la fermeture du barrage, que représente le rein jeté sur les voies circulatoires : cette hypertension artérielle est l'origine d'autres petits signes du brightisme (polyurie, pollakiurie, doigt mort, cryesthésie, épistaxis), de l'hypertrophie du cœur, et du bruit de galop.

Le signe qui caractérise le trouble apporté à la régulation de la composition du sang n'est autre que l'élévation de la concentration moléculaire de cette humeur, la pleiocrasie.

SYNDROME D'AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ RÉNALE

Il vient s'opposer, point pour point, au précédent :

Il n'existe pas de toxémie par rétention, puisque la dépuration urinaire n'est pas gênée. Au contraire, certaines substances, que le rein arrête dans les conditions physiologiques, le traversent, telles que les albumines du sang.

L'augmentation de la perméabilité rénale entraîne l'hypotension artérielle, et corrélativement l'oligurie.

Le fait capital ici est la méiocrasie, qui résulte de cet excès de perméabilité (*filtre percé* de Bard); elle s'accuse par la faible concentration moléculaire du sang; en outre, elle entraîne un phénomène clinique important : l'œdème; en effet, il y a rupture

d'équilibre osmotique entre les espaces interstitiels et le sang hypoconcentré, et l'eau du sang est appelée vers le milieu hypertonique, d'où l'œdème. Telle est la théorie, conforme aux lois de la tension osmotique, de l'œdème dit brightique que nous avons proposée, ayant discuté par ailleurs les objections que soulève la théorie pathogénique de la chlorurémie (voy. p. 44).

Quelle que soit la théorie, l'œdème, par ses localisations viscérales, devient l'origine de certains symptômes intestinaux, pulmonaires ou cérébraux, qui prennent le masque de symptômes toxémiques. C'est là un fait qui a été confirmé par M. Widal, qui, sous l'influence de sa théorie de l'œdème, a attribué au syndrome ainsi constitué le nom de syndrome chlorurémique.

L'insuffisance rénale et l'urémie (20).

Nous avons insisté sur la nécessité de distinguer ces deux termes; le premier exprime un trouble fonctionnel; au second doit être réservé un sens clinique, le limitant à la désignation de phénomènes dont il convient de rechercher le mécanisme pathogénique complexe et encore obscur. En effet, j'ai montré que la doctrine classique n'est pas exacte, d'après laquelle l'urémie traduit la toxémie due à l'imperméabilité du rein, créée par toutes les lésions de l'organe.

Toutes les lésions du rein n'entraînent pas son imperméabilité, nous l'avons vu; tous les phénomènes dits urémiques ne sont pas d'ordre toxémique. Enfin j'ai observé des malades présentant des phénomènes urémiques dont la perméabilité rénale, explorée par les différents procédés connus actuellement, s'est montrée normale ou exagérée; inversement, j'ai vu des cas où l'élimination urinaire était tout à fait insuffisante, sans que les malades souffrissent de grands accidents urémiques.

De même il ne m'a pas paru exister un rapport proportionnel constant entre l'intensité des phénomènes urémiques et la toxicité du sérum.

Ces notions nouvelles ont été ensuite confirmées par divers auteurs.

Les phénomènes urémiques ne relèvent donc pas seulement de l'imperméabilité rénale : ils sont l'aboutissant des diverses insuffisances d'organes, qui marquent les désordres généraux que peuvent provoquer les néphrites.

L'insuffisance rénale est caractérisée par une viciation en plus

ou en moins, selon qu'existe l'imperméabilité rénale ou l'augmentation de la perméabilité. Elle comprend peut-être encore des phénomènes engendrés par les troubles de cette fonction mystérieuse du rein, qui est désignée sous le nom de fonction interne. En tout cas, on voit combien il importe de distinguer l'imperméabilité rénale, dont les limites physiologiques et cliniques sont bien tracées, de l'insuffisance rénale, dont le cadre est bien plus étendu et moins bien ajusté actuellement.

Quant aux phénomènes appelés urémiques, ils peuvent dépendre soit de la toxémie par imperméabilité rénale, soit d'œdèmes viscéraux, soit de troubles fonctionnels étrangers au rein, tels que l'insuffisance hépatique.

Le foie dans les néphropathies (20, 28).

De mes recherches encore en cours sur ce sujet, voici le résumé des premiers résultats :

Cliniquement, j'ai recherché la présence de l'urobilinurie chez des urémiques.

Les 7 cas d'urémie (au sens clinique du mot) où j'ai fait cette recherche ont été positifs ; par contre, dans 4 cas de néphrites avec perméabilité conservée, les unes et les autres ne présentant pas de phénomènes urémiques, je n'ai pas rencontré l'urobilinurie.

Anatomiquement, j'ai étudié avec Bigart l'état du foie au cours des néphropathies. Nous pouvons dire que le foie n'est jamais indemne lorsque le rein est malade, et, qu'en général, on observe un certain rapport entre la nature des lésions hépatiques et celle des lésions rénales ; c'est ainsi que lorsqu'au niveau du rein les lésions interstitielles dominent, la même prépondérance s'observe dans le foie ; inversement, les lésions épithéliales hépatiques sont très marquées lorsqu'il s'agit de néphrites épithéliales. Mais ces lésions sont extrêmement complexes et variables dans le détail, comme l'est le mécanisme qui préside à leur genèse. Nous avons donc demandé à l'expérimentation de jeter quelque lumière sur cette question.

Parmi les différentes altérations que nous avons observées, il en est une qui se rencontre très fréquemment. C'est une sclérose embryonnaire diffuse, intertrabéculaire, du foie. Nous l'avons constatée dans les pyonéphroses et les hydronéphroses expérimentales qui ont évolué un certain temps ; en clinique humaine, dans les

atrophies lentes du rein, réalisées par les néphrites interstitielles médicales, les néphrites des urinaires, où elle se présente d'une manière typique, l'hydronéphrose. Toutes ces affections s'accompagnent d'une imperméabilité rénale lente; il nous paraît donc que cette sclérose jeune du foie, qui s'y retrouve toujours identique, en est la conséquence. Il s'y surajoute, suivant les cas, d'autres lésions qui sont sans doute sous la dépendance d'autres processus.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Cytotoxines rénales (43).

Avec notre maître le professeur Albarran, nous avons, par les trois procédés suivants, recherché l'existence de cytotoxines, dont le rôle a été invoqué dans la pathogénie de certaines altérations rénales : *a*) en injectant à un animal de la substance rénale provenant d'un animal de même espèce ou d'une autre espèce; *b*) en injectant à un animal d'espèce A du sérum sanguin d'un animal d'espèce B, inoculé lui-même avec la substance rénale d'un animal d'espèce A; *c*) en liant un uretère d'un animal, ce qui amène la résorption de substance rénale, dont nous avons recherché les effets sur l'autre rein et sur des animaux inoculés avec le sang de l'animal ligaturé. Nous avons conclu de nos expériences qu'on ne peut provoquer dans le rein de lésions dont les caractères, la constance, l'électivité et l'étendue puissent rendre évidente la nature spécifique de poisons rénaux d'origine rénale. La production de cytotoxines rénales est peut-être empêchée par l'impossibilité d'inoculer longtemps les animaux, en raison de la haute toxicité du parenchyme rénal, qui nous est apparue comme la notion la plus manifeste issue de nos expériences.

DIAGNOSTIC

Valeur clinique des méthodes d'exploration de la perméabilité rénale (52).

Dans nos différentes publications, nous avons insisté sur ce fait, déjà mis en lumière pour l'épreuve du bleu par Achard et

Castaigne, que ces méthodes ne renseignent que sur l'état fonctionnel du rein, non sur son état anatomique.

En outre, de ce que nous avons démontré que certaines lésions du rein n'entraînent pas son imperméabilité, il résulte que la constatation d'une perméabilité normale n'implique pas la notion de rein sain, n'écarte pas le diagnostic de néphrite. Celui-ci doit, avant tout, être basé sur les symptômes cliniques.

Par contre, la constatation d'une diminution de la perméabilité rénale peut parfois être précieuse pour déceler des lésions latentes du rein, lorsque cet état fonctionnel n'a pas encore suscité les signes cliniques qui en dérivent. Il en est ainsi chez les saturnins.

La connaissance de l'imperméabilité rénale des néphrites interstitielles permet le diagnostic avec les cardiopathies souvent difficile par la seule clinique : ici le rein en effet est perméable. Dans des cas que j'ai publiés, la clinique apportait le diagnostic de cardiopathie; les méthodes d'exploration, dénonçant des reins moins perméables, permirent de reconnaître une néphrite interstitielle, vérifiée à l'autopsie.

Dans les affections unilatérales des reins, je me suis attaché à montrer avec M. Albarran, que la séparation des urines de chaque rein est indispensable pour le diagnostic ; quelle que soit la méthode d'exploration de la perméabilité qui lui est associée, seule la séparation renseigne sur la réalité de l'unilatéralité de la lésion, sur la valeur fonctionnelle du rein lésé, sur celle du rein opposé, tous renseignements qui contribuent à poser l'indication chirurgicale.

Valeur de l'examen cytoscopique des urines (45).

D'après nos observations, l'absence de *cylindrurie* n'infirme nullement le diagnostic ni la présomption de lésions rénales. Toutes les affections du rein, les plus légères comme les plus graves, les plus aiguës comme les plus chroniques, peuvent évoluer sans cylindrurie. Quant à la présence des cylindres, sa signification est différente suivant leur nature : les cylindres cellulaires et muqueux n'ont pas une grande importance. Les cylindres hématiques et hyalins coexistent toujours avec deux phénomènes, l'hématurie et l'albuminurie, bien plus saisissants, et qu'ils n'éclairent guère. Restent les cylindres granuleux et

cireux : ils indiquent toujours une lésion destructive profonde du rein, à laquelle participent les tubes contournés. Mais leur présence est rare, et particulièrement exceptionnelle dans au moins une néphropatie, la néphrite dite interstitielle chronique.

La constatation de cellules épithéliales dans l'urine est rare et insignifiante dans les néphrites médicales; elle prend plus de valeur dans les affections dites chirurgicales des voies urinaires, encore qu'il soit souvent très difficile de localiser le lieu d'origine de ces cellules.

A propos des pyocytes, j'ai montré qu'on peut facilement les confondre dans l'urine avec certaines cellules épithéliales rondes, à gros noyau, ressemblant à des leucocytes mononucléaires; et qu'en réalité il est impossible d'établir des formules leucocytaires correspondant aux diverses affections de l'appareil urinaire, comme il a pu être fait ailleurs.

PRONOSTIC (20, 51, 52).

Des différences que j'ai trouvées dans l'état des fonctions du rein au cours des diverses affections du rein, de la conservation de la perméabilité rénale coexistant avec des lésions graves du rein, il résulte ce fait de la plus haute importance pratique et sur lequel j'ai insisté, que le pronostic des affections du rein ne doit pas être basé *exclusivement* sur l'état de la perméabilité rénale. Pour établir le pronostic d'une lésion rénale, on s'est successivement inspiré du taux de l'albuminurie, de la diminution de l'urée des urines, de la diminution de la toxicité urinaire, du défaut d'élimination du bleu de méthylène, des formules cryoscopiques de l'insuffisance urinaire. J'ai montré que des états graves, présentant des signes cliniques urémiques, pouvaient coïncider avec une urine très toxique, et éliminant le bleu d'une manière normale ou exagérée, et qu'inversement des néphrites très bien tolérées pouvaient montrer une perméabilité très diminuée aux épreuves cryoscopiques comme aux autres. Par conséquent, il y a lieu de ne plus établir d'équation entre l'état de la perméabilité rénale et la gravité d'une affection rénale; l'état de la perméabilité rénale n'est qu'un des éléments destinés à asseoir le pronostic, et non pas le seul. Les signes cliniques sont peut-être à

ce point de vue plus importants à considérer que les résultats des méthodes d'exploration.

THÉRAPEUTIQUE (20, 52).

Ces recherches physio-pathologiques conduisent à penser qu'il faut distinguer entre les néphrites dans la mise en œuvre des procédés thérapeutiques ; les médications dépuratives (au sens large du mot) doivent surtout être employées lorsque existe le syndrome d'imperméabilité.

En outre, dans les néphrites à perméabilité conservée, la contre-indication de certains médicaments toxiques devient moins formelle; ainsi en est-il du mercure pour les néphrites syphilitiques secondaires, qui gardent une perméabilité normale ou augmentée.

PATHOLOGIE SPÉCIALE DU REIN

Néphrites brightiques.

Nous avons déjà défini les faits que nous rangeons dans ce cadre (p. 31).

Classification physiologique des néphrites brightiques chroniques (20, 51).

On sait que les auteurs, qui ont voulu jusqu'ici classer les néphrites chroniques, se sont partagés en unicistes, d'après lesquels les différents cas ressortissent aux variétés évolutives d'une seule et même affection, le mal de Bright; et en dualistes, qui distinguent pour les opposer l'une à l'autre deux entités morbides, la néphrite parenchymateuse ou épithéliale et la néphrite interstitielle. Les anatomo-pathologistes s'élevèrent contre la légitimité de cette séparation, ainsi que certains cliniciens, qui, les uns décrivirent des néphrites mixtes (Dieulafoy, Rendu), les autres rangèrent les néphrites selon leur évolution (Brault).

Nous avons montré que la physiologie pathologique rend compte de cette évolution et justifie la conception dualiste clas-

sique. En effet, elle distingue et explique les mêmes faits, qui avaient été déjà séparés par leurs seuls symptômes cliniques.

Nous avons résumé plus haut les recherches, par lesquelles nous avons établi le dualisme physiologique qui oppose les néphrites dites épithéliales chroniques aux néphrites dites interstitielles chroniques.

Si ces formes cliniques se distinguent par une physiologie pathologique particulière, c'est que les symptômes ne font qu'exprimer les troubles fonctionnels. En effet, si, comme nous l'avons fait, on édifie *a priori* les syndromes fonctionnels rénaux, on voit qu'ils s'adaptent parfaitement à la description clinique classique de chacune des deux variétés de néphrites, que caractérise la modalité fonctionnelle à laquelle chacun d'eux répond.

Ainsi donc la physiologie pathologique et la clinique se fortifient l'une par l'autre, et aboutissent à la conception dualiste.

Nous avons discuté les objections qui ont été soulevées contre elle. Nous écartons l'objection des anatomo-pathologistes, suivant lesquels il existe des lésions interstitielles et des lésions épithéliales dans l'un et l'autre groupe, puisque nous n'attribuons à ce groupement qu'un sens clinique, en dépit de ses apparences nominales. Aussi y aurait-il avantage à substituer aux dénominations actuelles celles que nous avons proposées de néphrites méiocrasiques et néphrites pleiocrasiques.

Les cliniciens ont protesté contre l'étroitesse du dualisme en apportant des faits de « néphrite mixte ». En réalité, ceux-ci appartiennent toujours à l'une ou l'autre variété de néphrite chronique, et on peut la reconnaître à la condition de tenir compte non seulement des symptômes, mais de l'évolution de chaque cas particulier. En effet, nous avons insisté sur ce fait que lorsque la néphrite épithéliale chronique, évoluant lentement, passe à son stade d'imperméabilité rénale, elle présente alors un mélange de symptômes qui peut prêter à confusion ; la chronologie des accidents identifie leur type générique. De même dans la néphrite interstitielle, il arrive un moment où l'appareil cardio-artériel cède au surmenage qui lui est imposé par l'imperméabilité rénale ; des phénomènes asystoliques (œdème, oligurie, albuminurie) surviennent alors, dont l'apparence objective rappelle certains symptômes de la néphrite épithéliale. L'analyse physiologique des symptômes, la considération de leur succession et leur évolution évitent les confusions et ne laissent rien du groupe artificiel

des néphrites mixtes, dont la description a été fournie par ces cas complexes.

Il n'est pas jusqu'aux néphrites aiguës qui n'aient été parfois appelées néphrites épithéliales, en raison d'apparences séméiotiques.

Enfin, au nom de la physiologie pathologique, diverses objections ont été également élevées ; on a rapporté des cas qui feraient exception aux règles physiologiques que nous avons formulées (Castaigne, Chauffard, Claude et Balthazard). Nous avons montré que ces cas relèvent des confusions que nous venons d'indiquer. Claude et ses élèves Burthe et Moog d'une part, Lindemann de l'autre, ont indiqué un dualisme physiologique opposé au nôtre : la perméabilité rénale resterait longtemps normale dans la néphrite interstitielle ; elle serait d'emblée diminuée dans la néphrite épithéliale ; nous avons découvert la raison de cette divergence d'opinions dans la technique employée par ces auteurs, qui n'utilisent qu'une seule méthode cryoscopique.

Enfin, la théorie de Widal, qui attribue les œdèmes néphritiques à la rétention des chlorures par imperméabilité rénale, semble controuver également notre conception physiologique des néphrites épithéliales ; nous avons montré que les faits actuellement connus ne prouvent complètement ni que l'œdème soit dû à la rétention chlorurée (il existe dans les néphrites et hors d'elles des rétentions chlorurées sèches), ni que la rétention chlorurée soit due à l'imperméabilité rénale (il existe des rétentions chlorurées avec œdèmes sans lésions rénales).

Enfin, nous avons fortifié notre conception des travaux remarquables de Strauss (de Berlin), dont les données, sinon l'interprétation, sont conformes aux nôtres. Les recherches de Gilbert et Herscher sur la cholémie dans les néphrites ont également confirmé notre conception physio-pathologique.

Étiologie (11, 26, 67, 84).

Néphrite par auto-intoxication. — Cette observation montre le rôle de l'auto-intoxication dans la pathogénie de certaines néphrites. Il s'agit ici d'une néphrite du type épithélial chronique, dont rien ne peut expliquer la genèse, si ce n'est l'auto-intoxication, dénoncée par d'autres manifestations et par l'urologie.

Néphrite épithéliale des tuberculeux. — Nous avons, avec le pro-

fesseur Landouzy, soutenu que la cause la plus fréquente de la néphrite épithéliale chronique est la tuberculose. N'attribuant à ce terme qu'un sens clinique, nous ne distrayons pas des faits qu'il désigne le rein amyloïde dont quelques auteurs font une classe à part, qui absorbe même entièrement, d'après Brault, les faits imputés à tort à la néphrite épithéliale. En réalité, il existe des néphrites épithéliales sans amylose, et il n'existe pas de reins amyloïdes sans lésions épithéliales ; l'amylose n'est qu'une lésion contingente et inconstante parmi celles que provoque la tuberculose au niveau du rein, et elle ne se traduit par aucun signe caractéristique dans le cortège symptomatique dû à l'ensemble de ces altérations, et qui est celui des néphrites méiocrasiques.

Nos recherches nous paraissent établir définitivement l'existence et l'autonomie de la néphrite épithéliale chronique; déjà dégagée par les auteurs classiques dans ses symptômes et son évolution, nous l'avons fortifiée de caractères physio-pathologiques propres et d'une étiologie spéciale.

Thérapeutique chirurgicale (31).

On sait que la décapsulation du rein a été proposée pour combattre les accidents des néphrites. Avec le professeur Albarran, nous avons constaté, sur des lapins décapsulés depuis quelques jours à six mois, la néoformation autour du rein décortiqué d'une nouvelle capsule plus épaisse que la première, peu vascularisée, et sans altérations des tubes rénaux ni modifications fonctionnelles. Nous en avons conclu que la libération par la décapsulation d'un rein congestionné ne peut être qu'éphémère, ce qui explique les résultats en général peu satisfaisants de cette opération.

Tuberculose du rein.

Lésions expérimentales du rein provoquées par le bacille de Koch (62, 63, 65, 66, 68).

Avant nos recherches avec Salomon, il était déjà acquis que des tubercules du rein peuvent être facilement obtenus en injectant le bacille dans les voies circulatoires (Borrel), surtout si l'on prédispose le parenchyme rénal, assez réfractaire, par la ligature

de l'uretère (Albarran), ou l'administration de substances irritantes pour lui (Laroche) ; mais le déterminisme de la tuberculisation du rein par les autres voies, sous-cutanée, intra-péritonéale et canaliculaire, était encore mal fixé. En outre, l'étude même des lésions expérimentales n'avait guère dépassé la simple constatation des tubercules typiques.

Les recherches que nous avons faites avec Salomon nous ont conduits aux conclusions suivantes :

Le bacille de Koch inoculé dans les voies artérielles de chiens et de lapins (cœur ou carotide) provoque dans le rein des lésions que nous avons appelées *néphrite tuberculeuse folliculaire*, parce qu'elles comprennent associés des tubercules folliculaires, périartériels et periglomérulaires, et des lésions non folliculaires, dégénérescences épithéliales, infiltration lymphocytique interstitielle diffuse ou nodulaire, sclérose jeune.

Inoculé dans les veines, le bacille réalise des lésions du même type, mais bien plus discrètes ; on peut cependant les rendre plus étendues en irritant le rein par la cantharide. Nous ne pouvons souscrire à l'opinion de Borrel, qui prétend distinguer par leur siège la pathogénie des tubercules d'origine intraveineuse et des tubercules d'origine artérielle. Pour nous, la cause de la différence purement quantitative des lésions réside dans le nombre des bacilles apportés au rein : ils sont plus abondants avec l'inoculation artérielle qu'avec l'inoculation veineuse, qui permet au poumon d'en arrêter une grande quantité.

Inoculé sous la peau ou dans le péritoine, le bacille de Koch provoque la *néphrite interstitielle tuberculeuse*, caractérisée par une infiltration lymphocytique diffuse, sclérogène, bacillifère, mêlée rarement de quelques follicules; et, en raison de son siège péritubulaire, nous avons supposé que le bacille arrive ici par les voies lymphatiques.

Enfin, inoculé dans l'uretère ou la vessie, le bacille de Koch ne provoque pas de lésions rénales; si on lie l'uretère au-dessous du point inoculé, on obtient deux types de lésions, suivant les cas : tantôt une pyonéphrose tuberculeuse, tantôt un abcès froid du bassinet; mais, lorsque cette dernière lésion est très ancienne, il se fait secondairement une ascension bacillaire, qui se traduit par quelques formations folliculaires dans le rein.

Dans les formes ascendantes, le rein opposé reste sain ; nous n'y avons noté ni lésions tuberculo-toxiques, ni lésions cyto-

toxiques, ni lésions de généralisation bacillaire. Au contraire, dans les formes descendantes, les deux reins ont toujours été frappés d'une manière sensiblement égale ; nous n'avons jamais relevé de lésions unilatérales.

Ajoutons que les tubercules expérimentaux du rein sont rarement typiques ; le plus souvent, il n'existe pas de cellules géantes, et le follicule est presque entièrement constitué par des cellules épithélioïdes.

Rétentions rénales tuberculeuses expérimentales
(81, 83, 85).

Nous avons déterminé ces altérations en associant à la ligature d'un uretère soit l'inoculation sanguine, soit l'inoculation pyélique avec le bacille de Koch.

Nos expériences nous ont montré que le trouble fonctionnel apporté dans l'appareil rénal par la ligature d'un uretère ne favorise pas la fixation du bacille de Koch sur cet appareil. En effet, les résultats positifs ne sont pas plus fréquents dans les infections bacillaires sanguines associées à la ligature uretérale que dans les infections bacillaires seules ; même l'infection du bassinet associée à la ligature ne réalise pas d'une manière constante l'infection du rein,

Au cours des infections descendantes associées à la ligature uretérale, le bacille n'affecte pas une prédilection constante pour l'un des deux reins : tantôt il se fixe sur le rein ligaturé, en diminution fonctionnelle, tantôt il se fixe sur le rein non ligaturé, en suractivité fonctionnelle, avec une fréquence relativement semblable ; plus rarement il se fixe sur les deux organes ; donc, ni la suractivité ni la diminution fonctionnelle ne prédisposent le rein à l'infection tuberculeuse, au moins d'après nos expériences. Ces résultats sont à opposer à ceux des expériences où des lésions du rein provoquées par l'oxamide (Laroche) ou la cantharide (L. Bernard et Salomon) ont favorisé la fixation et le développement du bacille. Au contraire, pour les infections dues aux microbes pyogénés, il est établi que la ligature uretérale détermine la localisation du microbe sur le rein entravé (Albarran, Gosset).

La fixation du bacille sur un rein ligaturé fait tantôt une pyonéphrose, tantôt une uronéphrose. Nous avons étudié les lésions caractéristiques de chacune de ces altérations, et nous avons vu

que les pyonéphroses ne présentent pas de différences suivant leur origine ascendante ou descendante.

Les caractères qui séparent l'uronéphrose tuberculeuse de la pyonéphrose tuberculeuse tiennent à ce que dans le second cas les lésions, toujours folliculaires, étendues et caséeuses, versent par leur ramollissement une matière tuberculeuse dans le bassinet, tandis que dans le premier cas les lésions, folliculaires ou non, sont toujours discrètes et fermées. Cette différence nous a paru relever du nombre des bacilles opérants.

Ces expériences démontrent l'existence d'uronéphroses et de pyonéphroses de nature primitivement tuberculeuse; elles sont dues à l'infection bacillaire du rein associée à un obstacle urétéral.

Lésions expérimentales du rein provoquées par les poisons adhérents du bacille tuberculeux (49, 50, 58).

La chloroformobacilline, injectée dans le rein, y provoque des formations nodulaires avec cellules géantes, qui s'enkystent de tissu fibreux et restent très circonscrites; la caséification de ces nodules est inconstante, rare, très limitée et enfermée par la gaine fibreuse.

L'éthérobacilline, injectée dans le rein, y détermine des lésions complexes: à faible dose, le poison provoque des foyers multiples de sclérose embryonnaire; à plus forte dose, il détermine la dégénérescence vitreuse des épithéliums, en même temps que cette réaction scléreuse, qui engaine la zone dégénérée; à dose considérable, on note à côté de la nécrose plus étendue du parenchyme, une réaction leucocytaire et épithélioïde assez prononcée. Ces productions so présentent sous forme de nappes qui entourent les tubes dégénérés: à la périphérie, ces formations se groupent en follicules mal limités; au centre, elles subissent la fonte caséeuse, avec tendance à l'évacuation au dehors. Toutes ces lésions se développent au siège même de l'injection; loin de lui, on observe une réaction de sclérose embryonnaire en foyers disséminés.

Ces résultats montrent que le bacille de Koch, lorsqu'il cultive sur le rein, se comporte comme s'il agissait surtout par son éthérobacilline; dans nos recherches expérimentales sur les lésions dues au bacille, les follicules épithélioïdes, la diffusion des lésions, leur tendance caséeuse, les dégénérescences épithéliales, les foyers de sclérose embryonnaire, sont tout à fait comparables aux altéra-

tions dues à l'éthérobacilline. Chez l'homme même, ces foyers de sclérose circonscrite ont été décrits par Heyn, la dégénérescence vitreuse des épithéliums et l'infiltration caséeuse diffuse signalées par N. Hallé, sans l'interprétation qu'y ajoutent nos recherches expérimentales.

Histogenèse du tubercule rénal (72).

Nous avons déjà dit (voy. p. 14) que nos recherches conduisent à accepter la théorie de Baumgarten, suivant laquelle les épithéliums rénaux participent à l'édification du follicule. Elles dissocient en outre le processus d'agression toxique et le processus de réaction lympho-conjonctive, sollicités par le bacille à l'aide de ses poisons adhérents.

Lésions expérimentales du rein provoquées par les poisons diffusibles du bacille de Koch (80).

Ces lésions apparaissent bien différentes suivant les auteurs; avec Salomon, nous avons fait la critique des faits actuellement connus et repris les expériences, soit à l'aide de la tuberculine artificiellement préparée, soit à l'aide des poisons obtenus naturellement par la méthode des sacs de collodion.

Nous ne ferons que mentionner nos conclusions : l'action sur le rein des poisons tuberculeux diffusibles est éminemment banale et inconstante ; les altérations du rein, souvent nulles, sont toujours légères, variables, sans caractère spécial.

De l'ensemble de nos recherches expérimentales avec Salomon, il se dégage des notions qui ruinent la doctrine classique; celle-ci attribue les tubercules du rein aux bacilles, les lésions de néphrite à leurs poisons, et divise l'histoire de la tuberculose rénale en deux parties distinctes, les tubercules du rein et les néphrites tuberculeuses ou tuberculineuses, qu'elle oppose les uns aux autres. En réalité, toutes les lésions rénales, aussi bien les lésions folliculaires que les lésions non folliculaires, entre lesquelles d'ailleurs tous les intermédiaires s'observent, sont provoquées par le bacille, dont les effets s'exercent par ses poisons adhérents, et impliquent sa présence; on trouve d'ailleurs ces deux ordres de lésions coexistant en proportion

variable, suivant les cas ; de sorte que ni la pathogénie, ni l'anatomie pathologique ne justifient, d'après les données expérimentales, l'opposition classique que nous venons de rappeler. Les données de l'anatomie pathologique humaine concordent avec nos résultats expérimentaux; elles y trouvent une explication et une démonstration.

Formes anatomiques de la tuberculose rénale humaine (67).

En conséquence de cette interprétation nouvelle des faits, nous avons proposé de classer ainsi les formes anatomiques de la tuberculose rénale humaine :

Forme primitive ou quelquefois secondaire.	descendante.	1° Tuberculose infiltrée du rein . . .	Stade des granulations. Stade des nodules. Stade des cavernes. Hydronéphrose et Pyonéphrose.
Formes secondaires .	descendantes	2° Néphrite tuberculeuse folliculaire.	
		3° Néphrites tuberculeuses non folliculaires ou simples.	Légère. Épithéliale (avec ou sans amylose). Interstitielle.
	ascendante .	4° Pyélo-néphrite tuberculeuse.	

La tuberculose infiltrée du rein comprend des lésions surtout folliculaires; celles-ci se caractérisent au début par des granulations rares, discrètes; puis, par leur développement, elles aboutissent à la formation de nodules, enfin de cavernes, qui finissent par détruire le parenchyme rénal, ou parfois, le transformer en poche de rétention. Ces lésions n'envahissent d'abord qu'un rein; elles restent longtemps unilatérales, et évoluent très lentement; mais jamais elles ne deviennent fibreuses. Les lésions non folliculaires sont très discrètes au voisinage des tubercules. Cette forme est ordinairement primitive, le rein étant le premier organe frappé par le bacille, qui y parvient par les voies sanguines; plus rarement elle est secondaire à un autre foyer tuberculeux.

La seconde forme comprend quelques tubercules qui restent au stade initial, et des lésions non folliculaires diffuses, épithéliales et conjonctivo-vasculaires, les uns et les autres étendus aux deux reins, qui présentent un aspect bigarré. Cette forme est toujours secondaire à d'autres localisations tuberculeuses; elle est également hématogène.

Nous pensons que nos expériences expliquent comment le bacille, parvenu par les voies sanguines au rein, fait tantôt la tuberculose infiltrée, tantôt la népbrite tuberculeuse folliculaire. Lorsqu'il arrive en petit nombre, comme dans nos inoculations intra-veineuses, il engendre quelques lésions discrètes; les follicules évoluent lentement vers la caséification; c'est la tuberculose infiltrée du rein, qui relève d'une inoculation en quelque sorte accidentelle et pauvre. Lorsque le bacille arrive en grande quantité, comme dans nos inoculations artérielles, il provoque une néphrite tuberculeuse folliculaire intense; c'est ce qui se réaliso chez les phtisiques, où la dissémination sanguine du bacille est répétée et riche: mais ici, les follicules n'ont pas le temps d'évoluer, le malade mourant avant.

La troisième forme comprend : soit des lésions non folliculaires légères, soit les lésions de la néphrite épithéliale avec ou sans amylose, dont nous avons précédemment parlé (voy. p. 44), soit des lésions de néphrite interstitielle. Nous ne savons pourquoi, dans ces cas, le bacille qui arrive également par les voies sanguines ne fait pas de follicules; nous savons qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les lésions folliculaires et les lésions non folliculaires; seules les altérations, si profondes, spéciales, et généralisées de la néphrite épithéliale, semblent répondre à un processus pathogénique particulier, qui nous échappe encore. Les néphrites interstitielles répondent au contraire sans doute à des inoculations de bacilles rares et peu virulents, puisque nous avons montré que l'éthérobacilline à petite dose ne détermine que des foyers de sclérose embryonnaire.

Enfin, il faut faire une place à la forme ascendante, dont nos expériences affirment l'existence et expliquent la rareté, car elles montrent que l'ascension du bacille dans les voies urinaires est difficile et nécessite des conditions très particulières. Cette forme, secondaire à des altérations tuberculeuses des voies inférieures, réalise des lésions de pyélo-néphrite, dont l'aspect rappelle celui de certaines variétés de la tuberculose infiltrée. Nos expériences nous ont d'ailleurs montré qu'il n'existe pas de différence macroscopique entre les pyonéphroses descendantes et les pyonéphroses ascendantes.

Formes cliniques de la tuberculose rénale humaine (39, 67).

Nous avons distingué :

1° Une forme qui répond à la tuberculose infiltrée du rein. Nous avons insisté sur les symptômes hématurie, cystalgie, dont la valeur a été mise en lumière par notre maître M. Albarran, et qui permettent de faire un diagnostic précoce. Celui-ci est indispensable, car il entraîne une opération rationnelle et curatrice, la néphrectomie. En effet, puisque cette tuberculose est longtemps unilatérale, locale, qu'elle se bilatéralise plus tard, qu'elle n'évolue jamais vers la guérison spontanée, mais au contraire vers la phtisie rénale, il est logique d'enlever le rein, et de l'enlever dès le début des lésions. Nous avons indiqué, après le professeur Albarran, les moyens fidèles que l'étude des urines associée au cathétérisme urétéral nous offre de parvenir à un diagnostic précis et complet du siège, de la nature, et de l'étendue de ces lésions, qui seul peut assurer la sécurité et l'efficacité de l'intervention chirurgicale.

2° Les formes secondaires ne conduisent pas à une thérapeutique aussi militante; elles sont importantes à discerner en raison de leur valeur pronostique. Ce sont la néphrite épithéliale chronique, qui est très grave, et évolue vers la mort en quelques mois, aussi bien lorsqu'elle se présente secondairement chez des phtisiques que lorsqu'elle prend les apparences d'une localisation primitive, ses symptômes masquant ceux de l'autre foyer tuberculeux, originel, qui lui a donné naissance; — la néphrite interstitielle, dont nous avons rapporté un cas, est plus rare et moins connue; elle évolue très lentement et est bénigne.

3° L'*albuminurie solitaire des tuberculeux*; cette forme est constituée par la présence du seul symptôme albuminurie, sans autre phénomène rénal; elle s'observe surtout au début de la tuberculose, quelquefois même avant tout autre symptôme (albuminurie prétuberculeuse de Teissier). Elle peut se rencontrer ainsi à la période de phtisie. Enfin, elle peut évoluer, avec une certaine autonomie clinique, d'une façon chronique, chez des tuberculeux plus ou moins latents, atteignant un taux assez élevé d'albumine.

A l'autopsie de tuberculeux albuminuriques, on peut trouver des lésions de néphrite folliculaire ou de néphrite simple; mais

ces altérations, dans d'autres cas, ont pu ne se traduire pendant la vie par aucun symptôme.

4° Les pyélo-néphrites ascendantes déterminent des phénomènes de rétention rénale, succédant à l'évolution antérieure de lésions des voies inférieures, qui permettent d'en faire le diagnostic.

Hydronéphrose.

Origine calculeuse des hydronéphroses. — Hydronéphrose calculeuse des nourrissons (7).

J'ai observé à l'autopsie d'enfants morts de gastro-entérite 4 cas d'hydronéphrose, dont la cause ne pouvait être imputée qu'à l'existence de lithiase. Il n'existait en effet ni malformation congénitale, ni compression extérieure de l'uretère; quant à la lithiase, elle se manifestait d'une manière particulière par la présence dans les voies urinaires et le rein d'un liquide boueux, composé d'urine et de petits cristaux uratiques extrêmement abondants.

Ces hydronéphroses sont absolument latentes; à l'âge où elles ont été observées par nous, elles n'avaient pas encore eu le temps de déterminer le syndrome de tumeur; et elles ont toujours constitué des surprises d'autopsie.

Mais, me demandant ce qu'elles seraient devenues si les enfants avaient guéri de leur gastro-entérite et de la lithiase, j'ai pensé qu'on était en droit de supposer qu'elles auraient survécu à la disparition de leur cause et se seraient développées, car des expériences ont montré que les obstructions temporaires de l'uretère déterminent des hydronéphoses à évolution lente (Albarran, Navarro). En outre, la boue uratique peut se concréter en calculs qui persistent dans les voies urinaires, maintenant une cause de dilatation urétérale. Enfin, l'hydronéphrose initiale peut déterminer des coudures urétérales qui favorisent le développement ultérieur de la lésion.

Pour toutes ces raisons, j'ai pensé que ces hydronéphroses, que j'ai observées à leur début dans la première enfance, peuvent continuer leur évolution et se présenter chez l'adulte au chirurgien, soit sous forme d'hydronéphrose, soit, après infection secondaire, sous forme de pyonéphrose. C'est là une hypothèse que vient peut-être appuyer l'incertitude qui plane souvent sur l'étiologie

des hydronéphroses constatées chez l'adulte, ainsi que me l'a montré la lecture d'un grand nombre d'observations.

En fait, dans bien des observations, les symptômes urinaires remontent à l'enfance; et j'ai supposé que ces cas relevaient de cette étiologie.

Hématochylurie tropicale (40).

Avec M. le Professeur Landouzy et M. Labbé, nous avons pratiqué l'hématoscopie et l'uroscopie d'un cas de cette affection. Ces examens nous ont montré une éosinophilie sanguine, qui a disparu très rapidement; et dans les urines, des lymphocytes et des mononucléaires assez altérés, très abondants, des polynucléaires très rares, des hématies, et de la graisse émulsionnée, dont nous avons pu dénoncer l'origine alimentaire. Ces résultats démontrent la présence dans les urines des éléments du chyle et du sang, ce qui justifie le nom de cette affection.

II. — ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DES SURRÉNALES

ANATOMIE

(Recherches en collaboration avec le Dr Bigart : 32, 33, 36, 41, 74, 76).

Aspect macroscopique.

Les auteurs ont souvent commis une confusion à l'égard de la dénomination des couches qui divisent l'organe vu en coupe : ils appellent substance corticale la partie jaune externe ; substance médullaire, la partie noire interne. Nous avons montré que la répartition bien interprétée de ces deux substances, dont la désignation se fonde sur leurs caractères histologiques, indique que les deux parties, jaune externe et noire interne, constituent ensemble

la substance corticale, périphérique, tandis que la substance médullaire est représentée par une troisième zone, blanche, centrale. Chez le cobaye, la zone noire est très épaisse ; chez l'homme, elle est très mince.

Quant à la substance médullaire, elle n'existe pas dans toutes les parties de l'organe ; elle est ordinairement localisée à un de ses pôles ; de sorte que si l'on fait passer la coupe en dehors de cette région, on peut ne pas la voir et ne trouver que les deux couches de la substance corticale ; c'est ce qui a créé et entretenu la confusion.

Transformation cavitaire. — Nous avons indiqué qu'on trouve toujours intacte cette substance médullaire, même dans les glandes cavitaires ; donc cette transformation n'est pas due à la fonte de la substance médullaire, comme on le dit communément, mais à un clivage entre elle et la substance corticale.

Structure histologique (cobaye ; homme).

Les auteurs ont montré qu'elle permet de distinguer une substance corticale et une substance médullaire, par les caractères propres des éléments cellulaires qui les constituent.

a) *Substance corticale.* — Ils ont aussi établi que la texture de la substance corticale la partage en trois zones, qui sont de la périphérie au centre : la zone glomérulaire, la zone fasciculée et la zone réticulée, caractérisées chacune par l'ordination spéciale des éléments cellulaires. Chez le cobaye, la zone fasciculée se divise en deux parties (Guieysse) : une couche spongieuse, externe, ainsi nommée en raison de l'aspect de ses cellules (spongiocytes), et une couche interne, ou fasciculée proprement dite.

Nos recherches ont fait connaître l'existence et la répartition de deux variétés de graisses dans ces cellules. Une variété présente les caractères histo-chimiques habituels des graisses de l'organisme ; elle est fixée par l'acide osmique ; nous l'avons appelée *graisse indélébile.* L'autre, qui se présente en grosses gouttes, fixe l'acide osmique ; mais cette fixation est éphémère ; et sur les coupes cette graisse disparaît rapidement, de sorte que les grosses gouttes sont remplacées par des espaces vides, qui donnent aux cellules l'aspect spongieux ; nous avons nommé cette graisse *graisse labile*, en raison de ce caractère spécial.

Chez le cobaye l'existence de la graisse labile a été reconnue

par notre ami, M. Mulon, dans les spongiocytes; quant à la graisse indélébile, nous avons montré qu'à l'état normal elle existe en fines gouttelettes dans la zone glomérulaire; elle constitue une zone spéciale à l'union de la zone spongieuse et de la zone fasciculée, où elle farcit littéralement les cellules; elle se montre enfin en fines gouttelettes dans la zone fasciculée, en gouttes plus grosses dans la zone réticulée.

Chez l'homme, où la question des graisses était très controversée, nous avons indiqué que la graisse labile et la graisse indélébile se répartissent d'une manière inégale et variable dans tous les éléments des différentes couches de la substance corticale; les cellules sont en partie spongiocytaires, en partie

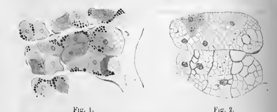


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1. — Fixation osmique, coupe laissée vingt-quatre heures dans le xylol. Couche fasciculée de la corticale. On y voit des cellules claires et des cellules sombres; d'autres avec graisse indélébile, d'autres avec graisse indélébile et graisse labile. La disparition de cette dernière, dissoute par le xylol, met en évidence l'état spongiocytaire d'une portion des cellules (vacuoles incolores).

Fig. 2. — Même technique, même région. Hyperépinéphrie. Toutes les cellules sont spongiocytaires dans leur totalité, sauf une qui est totalement «claire».

chargées de graisse indélébile, ou bien contiennent uniquement soit de la graisse labile, soit l'autre.

Nous avons décrit encore une autre variété de cellules; il s'agit de cellules, dont quelques-unes présentent un protoplasma homogène et sombre, quelques autres un protoplasma homogène et clair, de sorte que leur juxtaposition donne lieu à un aspect spécial, que nous avons nommé *état dichroïque*, qui se reconnaît avec les réactifs usuels, mais apparaît surtout nettement avec l'acide osmique. Ces cellules se rencontrent, chez l'homme, dans les deux zones fasciculée et réticulée; chez le cobaye, on les voit dans la fasciculée proprement dite et dans la zone réticulée.

Enfin nous avons noté, comme tous les auteurs, que la zone réticulée est seule à contenir un pigment spécial, aussi bien chez l'homme que chez le cobaye,

b) *Substance médullaire.* — On sait que cette substance contient deux ordres d'éléments : des cellules nerveuses sympathiques, dont nous avons confirmé la présence discutée, et des cellules glandulaires, appelées *chromaffines* par les auteurs, qui produisent l'adrénaline. Nous avons indiqué qu'elles présentent après la mort un aspect flétri, ratatiné, lorsqu'elles étaient pendant la vie riches de la substance qu'elles sécrètent; qu'elles ont un aspect finement granuleux, relativement bien conservé, lorsqu'elles en étaient pauvres.

Enfin nous avons mentionné l'absence de graisse labile comme de graisse indélébile dans la substance médullaire, chez l'homme comme chez le cobaye.

Processus sécrétoires des cellules corticales.

Elles sont le siège de deux processus sécrétoires distincts, dont l'un aboutit à la formation de la graisse labile, l'autre à la formation de pigments. On sait (Mulon, Bonnamour) que les différentes graisses de la substance corticale ne représentent que différents stades de l'élaboration intra-cellulaire de la matière grasse corticale; pour nous, les différents stades se traduisent successivement par l'état dichroïque, l'état indélébile, enfin l'état labile, qui est le terme de ce processus. Chacune des étapes de ce travail cellulaire a donc pour siège une couche spéciale de la substance corticale chez le cobaye (zone fasciculo-réticulée, zone graisseuse, zone spongieuse). Chez l'homme, au contraire, on les rencontre soit isolément, dans des cellules disséminées dans les différentes couches, soit côte à côte dans une même cellule de cette substance corticale; dans les cellules où l'on trouve tous ces états réunis, c'est la graisse labile qui est au contact du capillaire; dans les cellules où l'on ne trouve que de la graisse indélébile, sans graisse labile, c'est la graisse indélébile qui occupe cette place.

D'autres cellules corticales, situées toujours dans la zone réticulée, évoluent vers la production de pigment, qui apparaît d'abord dans la partie moyenne de la cellule, puis l'envahit tout entière; le processus est d'autant plus achevé qu'on examine des cellules plus profondément situées dans la zone réticulée.

PHYSIOLOGIE (36, 38, 42).

Sécrétion de la lécithine. Siège de la fonction myotonique des surrénales.

Avec Bigart et H. Labbé, nous avons démontré que la graisse labile n'est autre qu'une lécithine, dont l'existence dans les surrénales avait déjà été reconnue (Alexander). Le rapport de la graisse phosphorée à la graisse totale s'élève à 45,3 p. 100 chez le cheval, à 48,8 p. 100 chez le mouton, à 52,7 p. 100 chez le lapin, à 13,1 p. 100 chez l'homme (un seul cas a pu être examiné, en raison de la difficulté de se procurer des pièces fraîches).

L'histologie nous a montré que cette graisse représente un produit de sécrétion, non une substance de dépôt. Cette notion est encore établie par le fait que cette sécrétion augmente sous certaines influences, expérimentales ou spontanées. Nous avons montré, avec Bigart, qu'elle est en corrélation avec la fonction myotonique de l'organe, connue depuis les travaux de Langlois. En effet, nous avons observé, en soumettant des cobayes au surmenage musculaire provoqué par l'électrofaradisation, une augmentation considérable du nombre des spongiocytes, et l'épanchement de gouttes de graisse labile entre ces cellules. Donc, en sollicitant la fonction myotonique des surrénales, on assiste à une surproduction de lécithine dans l'organe; l'exercice de cette fonction implique donc la sécrétion de cette substance.

On arrive ainsi à discerner le siège histologique de cette fonction; elle est en relation avec l'activité des cellules corticales, destinées à l'élaboration de la graisse labile ou lécithine. Nous avons juxtaposé cette notion nouvelle à celle qu'ont apportée d'autres auteurs, qui localise dans la substance médullaire (cellules chromaffines) la sécrétion d'adrénaline.

L'existence et la nature de la graisse labile, ainsi que nos expériences sur la tétanisation, ont été confirmées par des travaux ultérieurs; des graisses labiles ont été retrouvées dans d'autres organes.

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUES GÉNÉRALES

Cytotoxines surrénales (25).

Avec Bigart, nous avons établi l'existence de cytotoxines surrénales en préparant, par l'injection d'une macération de surrénales de cobaye à des canards, un sérum de cet animal, qui tue les cobayes avec des lésions destructives profondes des surrénales. Grâce à ce sérum spécifique, on provoque une insuffisance surrénale pure, dont les symptômes ont été, chez nos cobayes : un certain degré de paresse, la tendance à l'immobilité, l'anorexie, l'amaigrissement rapide; la mort survient de quelques heures à douze jours après l'injection du sérum, suivant la dose. Le sérum sanguin normal de canard est inoffensif pour le cobaye.

Réactions histologiques générales des surrénales aux processus morbides. Hyperépinéphrie et hypoépinéphrie (34, 35, 41, 74).

L'anatomie pathologique des surrénales n'avait guère conduit, jusqu'ici, qu'à la connaissance des grosses lésions de l'organe. Avec Bigart nous avons pu pénétrer plus loin, grâce aux notions acquises sur l'histologie normale, étudier de plus près les diverses lésions que peuvent présenter les surrénales sous les diverses influences pathogènes.

Nous nous sommes adressés à l'expérimentation, en intoxiquant des cobayes avec diverses substances métalliques ou métalloïdiques. Nous avons ainsi créé des types anatomo-pathologiques qui répondent aux divers modes de l'intoxication, et qui représentent les réactions générales des surrénales aux processus morbides.

Les réactions de la charpente conjonctivo-vasculaire se manifestent par la congestion hémorragique dans les intoxications aiguës, par la diapédèse lymphocytaire dans les intoxications lentes ou atténuées. Au plus faible degré, la congestion ne dépasse pas la région profonde de la couche réticulée, richement vascularisée; plus accentuée, elle offre son maximum dans cette zone, mais entraîne le développement des capillaires radiés intertrabéculaires des autres couches; enfin, au plus haut degré, des hémorragies éclatent, en îlots ou sous forme d'infarctus, et la couche

réticulée prend un véritable aspect caverneux. Ce sont les mêmes localisations qui ont été signalées chez l'homme par Arnaud.

La lymphocytose, lorsqu'elle se produit, envahit la substance médullaire et la substance corticale.

Les modifications cellulaires se présentent sous deux aspects différents : dans certains cas, on note la transformation de la couche fasciculée, dont toutes les cellules prennent la constitution hypercrinique de spongiocytes ; l'hyperplasie nodulaire sous-glomérulaire ; l'augmentation des productions ergastoplasmiques ; l'augmentation du pigment ; ces diverses modifications représentent l'exaltation fonctionnelle de la glande ; nous avons donné à ce type le nom d'*hyperépinéphrie*. Dans d'autres cas, on note des phénomènes inverses : l'état spongieux disparaît ; les cellules de la couche spongieuse deviennent homogènes ; les cellules des couches fasciculée et réticulée perdent leur aspect dichroïque et deviennent claires, finement granuleuses, en même temps que leur noyau devient petit et opaque. Il existe un certain degré de dislocation trabéculaire. Ces lésions caractérisent le type que nous avons désigné sous le terme d'*hypoépinéphrie*.

Ces deux types, nous les avons rencontrés chez nos cobayes : l'hyperépinéphrie, principalement dans les intoxications légères, et dans les intoxications métalliques ; l'hypoépinéphrie, surtout dans les intoxications profondes et dans les intoxications métalloïdiques.

Ces modifications pathologiques, comme l'étude structurale comparée de la surrénale du cobaye et de la surrénale de l'homme, comme les notions physiologiques, démontrent, en même temps que l'indépendance de la substance corticale et de la substance médullaire, l'étroite solidarité qui unit les différentes couches de la substance corticale, lesquelles semblent se différencier entre elles d'une manière variable, suivant les besoins du travail.

Grâce à ces notions histopathologiques, les coupes de surrénales malades de l'homme ont pu être interprétées plus complètement qu'auparavant.

Les deux types anatomo-pathologiques d'hyperépinéphrie et d'hypoépinéphrie se retrouvent chez l'homme, mais avec les modifications suivantes : dans le premier, toutes les cellules de la substance corticale prennent un aspect spongiocytaire, soit dans leur totalité, soit dans la plus grande partie de leur corps ; — dans le second, les cellules de la couche fasciculée perdent l'aspect spon-

gieux, et contiennent seulement de la graisse indélébile; celle-ci est même inconstante, et alors elles présentent l'état dichroïque; dans la glomérulaire, dont les cellules devient homogènes, il n'y a plus de graisse labile. Enfin nous avons montré que les cellules chromaffines présentent leur aspect granuleux dans les cas d'hyperépinéphrie, et leur aspect rétracté dans les cas opposés.

Ces faits ont été corroborés par les travaux ultérieurs d'anatomie pathologique de Josué, de Vaquez, de Gouget, de Menetrier, de Widal et leurs élèves.

Syndromes fonctionnels surrénaux (10, 24, 44, 77).

Les marques histologiques de deux états fonctionnels opposés de la surrénale étant reconnues, il était facile, par la confrontation de l'anatomie pathologique et de la clinique, qui avait déjà ouvert l'étude de l'insuffisance surrénale, de discerner les symptômes qui relèvent de ces deux états.

Syndrome d'hyperépinéphrie. — Le seul phénomène que l'on puisse ranger ici actuellement est l'hypertension artérielle. Vaquez place sous sa dépendance une série de symptômes (céphalée, troubles auriculaires et visuels, paralysies transitoires, convulsions, mort subite), pour lesquels ce déterminisme n'est pas absolument démontré.

En outre, s'appuyant sur la propriété de l'adrénaline de produire l'athérome aortique (Josué), Vaquez pense que l'athérome est la conséquence de l'hyperépinéphrie, amenant la surproduction d'adrénaline. De fait, j'ai, avec Josué, constaté les lésions de l'hyperépinéphrie dans cinq cas d'athérome aortique; elles ont été vues par d'autres auteurs dans cette même affection, ainsi que dans la néphrite interstitielle et le rein polykystique. Mais, avons-nous remarqué, il n'est pas prouvé que dans ces cas, l'hypertension artérielle, que d'autres facteurs, tels que l'imperméabilité rénale, peuvent provoquer, soit la conséquence de l'hyperépinéphrie, ni que cet état se retrouve dans tous les faits du même ordre.

Syndrome d'hypoépinéphrie ou d'insuffisance surrénale. — Celui-ci comprend : l'asthénie, l'hypotension artérielle et ses conséquences (tachycardie, arythmie, syncopes, ligne blanche), des troubles nerveux et digestifs. Avec E. Sergent, nous avons montré que ce syndrome est réalisé en clinique sous trois formes

différentes: une *forme chronique*, qui comprend les cas appelés par le professeur Dieulafoy « formes frustes de la maladie d'Addison »; une *forme subaiguë*, qui évolue en quelques semaines à quelques mois; une *forme aiguë*, que nous avons les premiers, Sergent et moi, dégagée et décrite avec ses différentes modalités cliniques: ordinairement elle présente les caractères d'un véritable empoisonnement. L'évolution dure de deux à dix jours, débute brusquement et se termine subitement par la mort. Les symptômes sont des douleurs lombaires atroces avec vomissements, collapsus et algidité, petitesse du pouls, hypotension et hypothermie, prostration profonde.

Enfin nous avons rangé au compte de l'hypoépinéphrie la mort subite, forme suraiguë, foudroyante, de l'insuffisance surrénale, qui peut soit apparaître primitivement, soit terminer l'une des formes précédentes.

Les phénomènes que nous avons attribués à l'insuffisance surrénale, dans les cas où celle-ci évolue d'une manière aiguë, ont parfois été considérés comme des symptômes banaux d'infection, sous prétexte qu'ils peuvent éclater à l'occasion d'une légère infection; mais nous avons montré que celle-ci est inconstante; que d'ailleurs les phénomènes réalisent une formule, identique dans tous les cas, qui traduit bien l'insuffisance surrénale; qu'au surplus l'anatomie pathologique ne contredit pas l'existence de cet état.

Syndrome addisonien. — Les éléments constitutifs des deux syndromes précédents s'expliquent très bien par la suractivité ou par la diminution des fonctions glandulaires de la surrénale. Au contraire celles-ci ne sauraient expliquer la mélanodermie, qui n'a pas, de façon certaine, été reproduite par la destruction de cet organe; par contre elle s'est manifestée parfois indépendamment de toute lésion des surrénales; enfin elle est tout à fait inconstante dans les altérations de celles-ci. C'est pourquoi, avec Sergent, nous avons distrait du cadre de l'insuffisance surrénale la mélanodermie, pour en faire un symptôme d'origine sympathique, attribuant sa production à des troubles soit des cellules sympathiques de la substance médullaire, soit de celles qu'Alezais et Arnaud ont décrites dans la gaine conjonctive de l'organe. Cette interprétation est conforme aux données de la physiologie expérimentale et de l'anatomie pathologique humaine.

La mélanodermie représente donc un syndrome sympathique,

avec peut-être certains phénomènes douloureux et digestifs.

La mélanodermie constitue l'élément essentiel du syndrome addisonien, ayant pour ainsi dire une valeur de définition; elle peut le constituer exclusivement. Il peut, au contraire, s'y associer un syndrome d'hypoépinéphrie, soit dans sa forme chronique, soit à titre de complication terminale, dans sa forme aiguë.

DIAGNOSTIC

Nous avons insisté sur l'importance de la notion du syndrome d'insuffisance surrénale pure, principalement dans ses formes suraiguë et aiguë.

Au point de vue du diagnostic, les médecins, ne connaissant que le syndrome addisonien, ne pouvaient, jusqu'à nos recherches, songer à des lésions des surrénales devant le syndrome, si différent du précédent, que nous avons décrit. Ces erreurs peuvent désormais être évitées.

Au point de vue médico-légal, il faut toujours penser, au cas de mort subite, à une altération destructive des surrénales.

PATHOLOGIE SPÉCIALE DES SURRÉNALES

Nosographie de la surrénale (10, 24, 44).

Jusqu'ici tous les auteurs s'accordent à absorber la pathologie de cet organe en un seul chapitre, sous le nom de maladie d'Addison. Avec Sergent, nous nous sommes efforcés de combattre cette conception erronée. Les faits, décrits par Addison, ont trait à un syndrome, que l'on rencontre le plus souvent au cours d'affections surrénales, mais que l'on peut aussi trouver en dehors d'elles; c'est ce qui a fait naître toutes les discussions sur sa pathogénie.

En réalité, à côté de ce syndrome, il en existe d'autres, qui traduisent plus proprement, nous l'avons dit, les adultérations des surrénales, alors que celles-ci n'engendrent le syndrome addisonien qu'indirectement, par l'intermédiaire du sympathique. Il convient donc d'élargir les cadres de la pathologie surrénale, et, après avoir dégagé les divers syndromes qui expriment en clinique les adul-

térations de l'organe, de décrire séparément les diverses affections qui peuvent l'atteindre ; en un mot, il convient d'adopter pour lui les mêmes règles nosographiques qui servent pour les autres organes de l'économie.

A ce point de vue nous avons proposé de classer les faits actuellement connus dans les affections suivantes :

Surrénalites { aiguës, subaiguës, chroniques;
Tuberculose surrénale;
Syphilis surrénale;
Néoplasmes surrénaux;

et nous avons apporté quelques faits nouveaux pour quelques-unes de ces affections.

Surrénalites (44, 53, 54, 55, 82).

Formes anatomo-cliniques. — Les *surrénalites aiguës* comprennent des formes congestives, des formes hémorragiques (lesquelles absorbent une partie des faits connus sous le nom d'hémorragies des surrénales), et des formes suppurées.

Elles se manifestent soit par quelques phénomènes d'hypoépinéphrie, soit par le syndrome d'insuffisance aiguë que nous avons décrit avec Sergent.

Les *surrénalites chroniques* peuvent être divisées en épithéliales et interstitielles; les premières se traduisent par l'hyperépinéphrie; les secondes réalisent une sorte de cirrhose, se traduisant par l'hypoépinéphrie; leur expression clinique se manifeste soit par la forme chronique du syndrome d'insuffisance surrénale, soit par un syndrome addisonien ; à ce groupe ressortissent les faits décrits autrefois sous le nom d' « atrophie des surrénales ».

Les *surrénalites subaiguës* ne comprennent à notre connaissance qu'un cas; c'est celui que nous avons publié avec Heitz ; les lésions étaient celles de l'hypoépinéphrie; les symptômes et l'évolution celles du syndrome subaigu d'insuffisance surrénale pure.

Étiologie des surrénalites. — *Surrénales dans le saturnisme, dans la cholémie.* — Nous avons montré expérimentalement avec Bigart que l'intoxication saturnine et l'intoxication cholémique déterminent des lésions des surrénales : la première provoque une sur-

rénalite hyperépinéphrique ; la seconde, des phénomènes congestifs et hémorragiques, accompagnés de modifications cellulaires traduisant la suractivité fonctionnelle dans l'intoxication aiguë, l'hypoépinéphrie dans l'intoxication chronique.

Tuberculose surrénale (44, 78).

Formes cliniques. — Nous avons montré avec Sergent que la tuberculose surrénale peut, soit rester latente, soit se traduire par le syndrome addisonien, cas le plus commun, soit par l'un des syndromes d'insuffisance pure, suraiguë, aiguë, subaiguë ou chronique.

Anatomie pathologique. — La tuberculose provoque, au niveau des surrénales comme dans les autres organes, des lésions folliculaires et des lésions non folliculaires.

Les premières ont été seules étudiées jusqu'ici, parce qu'elles aboutissent parfois à la caséification destructive de l'organe et à la mort, après l'une des modalités cliniques sus-mentionnées.

Les secondes étaient au contraire insuffisamment décrites ; avec Bigart nous avons repris leur étude.

Les surrénales des tuberculeux non addisoniens présentent un type anatomo-pathologique commun assez constant ; il est caractérisé par une sclérose jeune péri-capillaire, étendue à tout l'organe ; une lymphocytose diffuse, surtout marquée daus la substance médullaire ; et les modifications cellulaires de l'hypoépinéphrie qui peuvent aller jusqu'à l'atrophie complète des cellules dans les scléroses intenses avec lobulation de l'organe ; mais ce processus général comporte des zones partielles d'hyperépinéphrie, dans la substance médullaire et dans la substance corticale, où nous les avons différenciées des lésions d'hyperplasie nodulaire, que l'on rencontre parfois également. Ces deux ordres d'altérations ont été confondus jusqu'ici par les auteurs.

A ces altérations, il peut parfois s'en surajouter d'autres (amylose, adénomes, tubercules).

Nous n'avons pas trouvé d'expression clinique à ces lésions.

III. — PATHOLOGIE DU FOIE

Lithiase biliaire (1, 75, 79).

Evolution de la cholélithiase. — Rappelant les travaux qui ont prouvé la nature infectieuse de la cholélitbiase, d'où il résulte que d'emblée l'infection règne dans l'histoire de cette affection, j'ai montré qu'il ne convenait plus de décrire à celle-ci deux périodes, période aseptique et période septique. Comme la cholélithiase dérive d'une infection biliaire ancienne, canaliculaire ou plus souvent sinon toujours vésiculaire, lithogène, il convient de distinguer les phases suivantes : une phase vésiculaire, latente jusqu'à la formation des calculs, manifeste après leur formation; une phase cholédocique, où l'infection gagne les voies principales, avec ou sans migration des calculs; une phase hépatique, où l'infection gagne le foie.

Cette division n'a pas qu'un intérêt théorique; basée sur une interprétation exacte des faits, elle est l'origine de conséquences pratiques d'un haut intérêt.

Séméiologie de la cholélithiase. — Jusqu'ici on distinguait les accidents de la cholélitbiase en accidents mécaniques et accidents infectieux. Les premiers, attribués à la migration des calculs, comprenaient les symptômes les plus fréquents et les plus importants : la colique hépatique et l'ictère par obstruction.

J'ai montré que cette manière de voir était erronée. La colique hépatique est un syndrome, qui traduit des états pathologiques différents, relevant d'un mécanisme toujours infectieux (Tripier et Paviot, Riedel, Kehr).

On l'observe dans les cholécystites légères, les cholécystites graves, les péricholécystites, qui marquent, suivant les cas, la première étape, vésiculaire, de la maladie. Or, il y a intérêt pour la malade à préciser le diagnostic, plutôt qu'à se contenter de celui de colique hépatique, qui ne donne aucun renseignement sur l'état anatomique des voies biliaires, aucune indication théra-

peutique autre que l'indication symptomatique, tout à fait insuffisante.

J'ai mentionné les diverses variétés cliniques de ces cholécystites et péricholécystites; j'ai signalé les difficultés du diagnostic et les moyens de le poser, à l'aide d'observations personnelles : dans l'une, une péricholécystite récente, légère, dans une autre une péricholécystite grave, ancienne, évoluaient sous le masque trompeur de coliques hépatiques; dans une troisième, la péricholécystite avait été prise pour une appendicite aiguë.

L'ictère, dit par obstruction, est en réalité le symptôme de l'infection cholédocique (Ehret et Stolz). Il peut s'observer sans oblitération du cholédoque, et des oblitérations de ce canal par des calculs ont été rencontrées sans qu'il y ait eu d'ictère; nous en avons rapporté une observation personnelle, où le calcul était enclavé dans l'extrémité ampullaire du calcul, sans que nous eussions noté d'ictère pendant la vie.

L'ictère par angiocholite n'apparaît que longtemps après les coliques hépatiques par cholécystite; dans 10 p. 100 des cas, d'après Riedel, il est contemporain. Cela tient soit à une infection précoce du cholédoque, soit peut-être à une localisation primitivement cholédocique de l'infection lithogène. Notre observation, sus-mentionnée, de calcul ampullaire laisserait croire à l'existence de cette forme anatomo-clinique, car il n'existait pas de calculs dans les autres segments des voies biliaires, et la vésicule était dilatée comme l'ensemble des voies biliaires, contrairement à la règle de Courvoisier-Terrier; or, on sait bien que la rétraction de la vésicule, observée généralement dans l'obstruction calculeuse du cholédoque, est due à la cholécystite.

Thérapeutique. — Indications chirurgicales dans la cholélithiase. — Autrefois, l'intervention opératoire était réservée aux complications rares (péritonite, occlusion intestinale) de la cholélithiase; puis on l'a acceptée pour les accidents septiques, la refusant aux accidents mécaniques (Chauffard).

Or, comme on sait que tous les accidents sont de nature infectieuse, cette distinction paraît inexacte; en outre, la lithiase biliaire étant une affection locale et non générale, infectieuse et non humorale, ses lésions tendant à s'étendre progressivement à tout l'appareil biliaire, puis au foie, en même temps qu'à se compliquer d'autres désordres (péritonéaux, intestinaux, septicémiques), il paraît logique de combattre cette infection par les moyens les

plus directs et les plus rapides ; il convient d'enlever les calculs, qui entretiennent cette infection, et d'aseptiser les voies biliaires. Les méthodes lithotriptiques comme les antiseptiques médicamenteux restant le plus souvent inefficaces, c'est à la chirurgie de remplir cette double indication par la cholécystectomie avec drainage des voies biliaires.

Nous avons développé les raisons qui militent en faveur de cette manière de faire : la bénignité et l'efficacité de l'opération faite précocement, opposées à la gravité de l'évolution spontanée de la lithiase biliaire, si l'on tient compte de la fausseté des « guérisons cliniques », et des réveils souvent tardifs de l'infection biliaire. Quant au moment qu'il convient de fixer pour intervenir, c'est, suivant nous, lorsque, le traitement médical essayé ayant fait la preuve de son insuffisance, on craint de voir l'infection vésiculaire gagner les voies principales. En effet, à ce second stade, l'état du malade est plus grave en raison de la plus grande étendue de l'infection et de l'intoxication ictérique, et l'opération est moins facile, moins efficace, moins bénigne.

Tuberculose hépatique.

Cirrhose hypertrophique graisseuee diffuse (57).

On connaît actuellement deux variétés de tuberculose hépatique aiguë, la cirrhose hypertrophique graisseuse d'Hutinel-Sabourin, et la cirrhose hypertrophique diffuse de Gilbert, Garnier et Castaigne. Une observation personnelle, publiée avec Sabaréanu, nous a permis de les rapprocher, en montrant qu'elles ne sont séparées, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, que par des caractères accessoires contiugents et variables, qui ne suffisent pas à établir deux entités distinctes.

Syphilis hépatique.

Ictère eplénomégalique syphilitique tardif (60).

Nous avons signalé, à l'aide d'une observation personnelle, une forme non encore décrite de syphilis hépatique : il s'agit d'un ictère avec fièvre, splénomégalie, apparaissant plusieurs années

après le chancre, et accessible au traitement spécifique. Nous avons montré les raisons qui permettent d'attribuer ces faits à une hépatite légère, et de les rapprocher de l'hépatite syphilitique avec ictère chronique, décrite par Hanot, dont ils représenteraient les stades initiaux.

L'infection syphilitique réaliserait donc les diverses étapes du processus qui mène des ictères infectieux catarrhaux, aux ictères infectieux splénomégaliques, jusqu'aux cirrhoses biliaires, suivant l'enchaînement de faits, qui a été mis en lumière par le professeur Gilbert pour les autres infections.

IV. — PATHOLOGIE DU CŒUR

Tuberculose expérimentale du cœur et de l'aorte (61, 64, 73).

Jusqu'ici, la tuberculose de l'endocarde n'avait été reproduite expérimentalement que par Michaëlis et Blum, par l'injection intra-veineuse de bacilles de Koch associée à un traumatisme des valvules aortiques.

Avec Salomon, nous avons pu créer une endocardite primitive tuberculeuse. sans traumatisme préalable. Nous nous sommes servis, à cet effet, d'une technique nouvelle qui consiste à inoculer la culture bacillaire, directement, dans le ventricule gauche du cœur de lapins; nous avons inoculé des chiens par la carotide.

Sur huit animaux, cinq ont présenté des lésions : c'étaient des granulations tuberculeuses, de l'aspect habituel, localisées sur l'endaorte, la face interne du ventricule gauche, du ventricule droit, la face ventriculaire des valvules auriculo-ventriculaires, dans le myocarde et sous le péricarde.

Au microscope, nous vîmes que les granulations du myocarde et du tissu sous-péricardique avaient la structure folliculaire, plus ou moins typique, commune. Au contraire, les granulations de l'endaorte et de l'endocarde, quoique présentant le même aspect macroscopique que les précédentes, étaient constituées par

un simple dépôt de fibrine, contenant des bacilles dans ses mailles.

Ainsi donc, l'endocardite tuberculeuse primitive expérimentale, comme l'endocardite primitive humaine (Jousset, Œttinger, Braillon), est faite de lésions fibrineuses, au même titre que les endocardites infectieuses, dues aux autres bactéries.



Fig. 3. — Tuberculose expérimentale du cœur.

(On voit une granulation fibrineuse de l'endocarde et un tubercule folliculaire du myocarde.)

La présence simultanée dans les mêmes expériences de follicules du myocarde et de lésions fibrineuses de l'endocarde montre que la spécialisation réactionnelle des tissus détermine la nature des lésions dues au bacille de Koch, au niveau du cœur; ce fait doit être rapproché de celui qu'a rapporté Péron, où l'inoculation en surface de la plèvre par le bacille de Koch y provoque également des lésions fibrineuses.

Péricardite rhumatismale aiguë (2).

A l'occasion d'une observation personnelle, nous avons signalé quelques particularités cliniques (signe de Pins sans épanchement; douleurs pseudo-angineuses).

Péricardite tuberculeuse (56).

Tuberculose généralisée du cœur (endocarde, myocarde, péricarde en symphyse totale), pièce recueillie à l'autopsie d'une granulie.

Embolie de l'artère rénale chez un asystolique avec infarctus total du rein (48).

La nécrose du parenchyme rénal était complète et totale; on observait le début de phénomènes de réparation dus à des cellules conjonctives. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'autre cas d'infarctus total du rein.

Les cardio-rénaux (30, 51, 52. 59).

Nous avons analysé à plusieurs reprises le type clinique communément désigné sous le nom de « cardio-rénal ». A notre sens, ce terme, qui exprime fidèlement un complexus de symptômes, se justifierait en pathologie générale par la parenté qui unit le cœur et le rein dans leurs affinités et leurs déterminations morbides. Mais en réalité les malades qui présentent ce type sont, toujours suivant nous, soit des cardiaques avec répercussion rénale de leur cardiopathie, soit des néphritiques interstitiels avec répercussion cardiaque de leur néphropathie, soit des angioscléreux avec majoration organique et fonctionnelle sur le cœur ou sur le rein. Les deux premiers cas peuvent être discernés par une analyse clinique avertie. Le troisième au contraire réalise un ensemble symptomatique assez constant, aussi bien lorsqu'il s'agit d'angioscléreux, porteurs surtout de lésions du myocarde, que lorsqu'il s'agit d'angioscléreux, porteurs surtout de lésions du rein.

Ici la physiologie pathologique peut venir utilement au secours de la clinique : chez les angioscléreux myocardiques, la perméa-

bilité rénale se montre conservée comme chez tous les cardiaques; chez les angioscléreux néphritiques, elle est diminuée, comme chez tous les brightiques interstitiels. Ainsi peut-on pour chaque cas reconnaître le mécanisme des accidents, et l'affection qu'on a à combattre.

En effet, cette dissociation du type cardio-rénal en cardiaques et en rénaux n'a pas qu'un intérêt spéculatif; elle entraîne des conséquences pratiques importantes : nous avons constaté que chez les cardio-rénaux qui ne sont en réalité que des cardiaques, la médication digitalique exerce ses heureux effets; chez les autres, au contraire, elle est inefficace; ce sont ici les méthodes, utilisées contre l'imperméabilité rénale, qui suppriment les accidents.

Il nous paraît donc que le médecin doit désormais ne plus se contenter de l'étiquette de « cardio-rénal », mais pousser plus loin l'analyse clinique et physiologique de manière à pouvoir, par un diagnostic plus pénétrant, établir des indications thérapeutiques utiles et exactes.

V. — PATHOLOGIE DE L'INTESTIN

Gastro-entérite des nourrissons (13, 14, 15).

Avec mon maître M. Marfan, nous avons étudié certaines lésions de l'intestin des nourrissons atteints de gastro-entérite, et tenté de préciser le rôle des microbes dans leur déterminisme.

Lésions de l'intestin. Formes anatomiques. — Dans les gastro-entérites des nourrissons, les lésions histologiques de la muqueuse intestinale peuvent porter sur les trois tissus qui la composent, c'est-à-dire sur l'épithélium (superficiel ou glandulaire), sur le tissu lymphoïde folliculaire (follicules solitaires et plaques de Peyer), sur le tissu inter et sous-glandulaire, qui n'est pas, contrairement à l'opinion générale, un véritable tissu adénoïde. Ces trois ordres d'altérations, épithéliales, folliculaires, interstitielles, sont ordinairement associés. Les lésions interstitielles consistent dans l'infiltration leucocytique et l'épaississement des espaces inter

et sous-glandulaires; elles sont très accentuées dans les formes chroniques; mais, plus ou moins marquées, elles existent dans presque tous les cas; aussi ne peuvent-elles servir de base à une classification anatomique. Au contraire, il y a une certaine opposition entre les lésions épithéliales et les lésions folliculaires; comme le soutiennent, à la suite de Virchow, la plupart des auteurs allemands, particulièrement Baginski, il est assez rare qu'il n'y ait pas une prédominance nette soit des lésions épithéliales, soit des lésions folliculaires. Quand ce sont les premières qui occupent le premier plan, on dit qu'il s'agit d'une entérite catarrhale; quand ce sont les secondes, d'une entérite folliculaire. Toutes ces lésions peuvent d'ailleurs s'accompagner d'une hyperémie plus ou moins marquée suivant les cas.

Des tableaux cliniques différents correspondent à ces deux formes. Aux lésions du type épithélial appartiennent les gastro-entérites communes, aussi bien les aiguës, depuis les plus légères jusqu'au choléra infantile, que les chroniques, depuis la simple maladie du gros ventre jusqu'aux formes cachectisantes. Aux lésions du type folliculaire, beaucoup plus rares, au moins en France, appartiennent des gastro-entérites en général graves, aiguës ou subaiguës, et revêtant deux formes: typhoïde et dysentériforme. A coup sûr, entre les deux types extrêmes, il existe de nombreux faits de passage qui répondent à la combinaison en proportion variable des deux ordres d'altérations. Mais cette division, déjà fondée sur la clinique, est encore justifiée par les faits anatomo-pathologiques que nous avons étudiés.

Transformation mucoïde. — Parmi les différentes lésions citées plus haut, il en est une que nous avons spécialement analysée.

Elle consiste dans l'apparition, entre les cellules de l'épithélium de revêtement, mais surtout entre les cellules des glandes de Lieberkühn, de corps arrondis, réfringents, d'aspect vitreux ou hyalin. Cette lésion s'observe dans toutes les entérites catarrhales aiguës ou chroniques, légères ou graves; mais elle est plus accentuée dans les poussées aiguës, et elle atteint sa plus haute intensité dans le choléra infantile.

Nous avons étudié la distribution de ces globes réfringents dans les glandes de Lieberkühn et la répartition de cette lésion dans les diverses portions de l'intestin.

Quant à la nature de ces corps réfringents, leur morphologie et leurs réactions micro-chimiques nous ont permis de reconnaître

qu'ils sont constitués par une substance voisine du mucus, mais qui n'est pas du mucus normal. Aussi avons-nous dénommé cette lésion *transformation mucoïde*, et nous avons émis l'hypothèse que cette transformation est le fait d'une évolution pathologique des cellules mucipares aboutissant à un type morphologique anormal et à un mucus également anormal; ainsi s'expliquent les analogies et les différences que nous avons reconnues entre le mucus vrai et la substance mucoïde, les cellules caliciformes et les cellules présentant la transformation mucoïde.

Bactériologie de l'intestin. — Nos coupes nous ayant montré la présence de microbes dans la muqueuse intestinale, nous avons tenu à vérifier le caractère pathologique de ce phénomène. En effet, on a déduit de certains travaux que les microbes de l'intestin, particulièrement le *bactérium coli*, traversent la muqueuse intestinale pendant l'agonie ou après la mort, et se répandent ensuite dans l'organisme; on en a conclu que leur présence dans les tissus ou les humeurs, constatée longtemps ou même immédiatement après la mort, n'avait aucune signification pathologique. Avec M. Marfan, nous avons demandé à de nouvelles recherches expérimentales : 1° si la muqueuse intestinale d'un animal sain renferme des microbes lorsqu'on l'examine aussitôt après la mort; 2° si elle se laisse envahir par des bactéries lorsqu'il s'est écoulé après la mort un temps plus ou moins long.

Nous avons abouti aux conclusions suivantes :

1° La muqueuse intestinale d'un animal sain, examinée aussitôt après la mort, ne renferme pas de microbes; ceux-ci, très abondants dans le contenu intestinal, ne franchissent pas l'épithélium de la surface; ils ne pénètrent pas dans la lumière des glandes; il est même rare de les voir à leur embouchure et, quand cela se voit, c'est toujours dans le gros intestin. Plusieurs heures après la mort, voire même vingt-quatre heures après, alors que la muqueuse est profondément altérée par la cadavérisation, on ne constate pas non plus de microbes dans la paroi intestinale; on n'en trouve que dans la lumière des glandes de Lieberkühn ; encore le fait est-il très rare et ne s'observe-t-il que dans le gros intestin. Il en résulte que la constatation des microbes dans le tissu même de la paroi intestinale implique l'existence d'un état pathologique;

2° Dans l'entérite provoquée chez les animaux par l'ingestion d'acide arsénieux, le microscope montre la présence des microbes dans la paroi intestinale. Ils sont peu abondants dans les portions

supérieures de l'intestin ; leur nombre augmente à mesure qu'on s'éloigne du pylore ; l'infection a son maximum dans le gros intestin, dans la paroi duquel les microbes sont extrêmement nombreux et occupent principalement la tunique muqueuse et la couche sous-endotbéliale de la tunique séreuse. Ces microbes, déjà abondants au moment où l'on sacrifie l'animal, se multiplient après la mort. Il semble que la diapédèse des leucocytes continue à s'opérer dans les instants qui suivent la mort ;

3° De deux à quatre heures après la mort, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique et, dans ce dernier cas, aussi bien dans le contenu que dans la paroi de l'intestin, le nombre des microbes diminue ; il est moindre qu'aussitôt après la mort, et beaucoup moindre que vingt-quatre heures après la mort.

Donc, en debors d'un état pathologique de l'intestin, les microbes contenus à l'intérieur de cet organe n'en envahissent pas les parois après la mort.

Rôle des microbes dans les gastro-entérites des nourrissons. — Les microbes qui envahissent l'intestin appartiennent presque toujours à deux espèces : 1° des bâtonnets longs, moyens ou courts, se décolorant par le Gram, et représentant probablement des variétés de colibacilles ; 2° des cocci, le plus souvent des diplocoques, très rarement des streptocoques, qui résistent, en général, à la décoloration par l'iode, et qui paraissent appartenir à un parasite normal de l'intestin (*Diplococcus intestinalis* de Tavel, *entérocoque* de Thiercelin). Dans deux cas seulement, les bâtonnets étaient seuls ; dans tous les autres, ils étaient associés aux diplocoques, et tantôt les premiers étaient les plus nombreux, tantôt les seconds, sans que cette prédominance puisse être mise en rapport avec la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite. Il semble donc que ce soient des parasites de l'intestin normal qui envahissent ordinairement la muqueuse atteinte d'inflammation.

Ces microbes sont d'autant plus abondants dans la muqueuse, que l'on examine des portions de l'intestin plus éloignées de l'estomac ; ce fait est à rapprocher de l'intensité des lésions, qui va également en s'accroissant du pylore à l'anus, ces particularités étant également vraies pour les diverses variétés de gastro-entérite.

Les microbes se rencontrent en trois points : d'abord, et surtout, dans la lumière des glandes ; en second lieu, dans les espaces inter-

glandulaires; enfin, beaucoup plus rarement, dans les follicules solitaires.

Mais il n'existe pas un rapport constant et nécessaire entre la présence des microbes et la plupart des lésions que nous avons étudiées.

De même il n'y a pas de relations entre la présence ou l'absence des microbes dans la muqueuse intestinale et la forme clinique ou anatomique de la gastro-entérite.

Enfin, il ne semble pas non plus qu'il y ait de relations entre la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite et la présence d'espèces microbiennes spéciales.

De tous ces faits, nous avons proposé l'interprétation suivante: le rôle des microbes n'est que secondaire dans les processus pathogéniques des gastro-entérites communes des nourrissons; les lésions sont dues à la production endogène ou à l'introduction exogène des principes toxiques; et c'est à la faveur de ces altérations ainsi engendrées que s'effectue la pénétration des microbes dans la muqueuse déjà lésée.

Cet envahissement est un fait pathologique, mais c'est un fait secondaire, non pas un fait primitif; c'est un phénomène *conséquence*, non pas un phénomène *cause*.

Appendicite et occlusion intestinale (17).

Deux malades, observés avec le docteur Aviragnet, nous ont montré les relations de l'appendicite et de l'occlusion intestinale. L'un présentait des phénomènes d'occlusion, due à un cancer du côlon, et mourut rapidement de péritonite consécutive à une perforation appendiculaire, vérifiée par l'autopsie. Ici l'appendicite aiguë, perforante, fut secondaire à l'occlusion néoplasique, quel que soit le mécanisme pathogénique de cette relation anatomo-clinique.

L'autre malade présenta des symptômes permettant la discussion entre le diagnostic d'appendicite et celui d'occlusion intestinale; l'opération montra la coexistence de ces deux états morbides. Ici c'est l'appendicite qui a déterminé des phénomènes d'occlusion intestinale, comme dans d'autres observations qui ont été rapportées.

VI. — PATHOLOGIE CUTANÉE

Lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses (8).

A l'occasion d'un cas de lymphangiome de la langue, étudié cliniquement et histologiquement avec notre maître M. Brocq, nous avons repris l'histoire de cette affection. Nous avons montré que cette affection mérite une place dans les cadres nosographiques, distincte de celle du lymphangiome simple, diffus, du lymphangiome cystique (kystes séreux) et des lymphangiectasies. Nous avons reconnu que le développement des lacunes et des kystes, qui constituent les éléments de la tumeur jeune, proviennent des vaisseaux lymphatiques, mais que des ruptures de capillaires sanguins dilatés viennent à un moment donné mêler de sang le contenu de ces vésicules ; donc le rôle du système sanguin est constant dans la constitution de cette néoplasie, mais il est accessoire, et cette néoplasie se développe aux dépens du système lymphatique. Enfin, il y a bien néoplasie vraie, et non dilatation d'éléments préexistants. Ces deux points, réalité de la néoplasie, origine de la néoplasie, avaient fait l'objet de discussions auxquelles ce travail a apporté une contribution nouvelle.

Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine (11).

Cette observation, déjà citée plus haut, montre une fois de plus le rôle important joué par l'auto-intoxication dans les maladies et particulièrement dans la genèse des dermatoses. « Elle montre bien l'influence de cette auto-intoxication sur la production et l'entretien du prurigo chronique et peut en même temps éclairer l'étiologie de la pelade et du vitiligo » (Gaucher). Dans ce cas en effet ces deux affections sont manifestement liées à l'auto-intoxication, qui seule peut en expliquer l'apparition et l'évolution ; en

outre, leur coexistence et leur communauté d'origine justifient les relations qui leur ont été parfois attribuées.

Lésions intertrigineuses de la femme : étude clinique et histologique. — En collaboration avec le Dr Brocq (9).

VII. — PATHOLOGIE OSSEUSE

Syphilis osseuse multiple nécrosante avec amyotrophie et cachexie (69).

Avec Lortat-Jacob et Salomon, nous avons publié l'observation d'une femme, âgée de 54 ans, qui présentait un tableau clinique si particulier qu'aucun diagnostic ne put être posé pendant la vie : fractures et arthropathies multiples, amyotrophies diffuses et considérables, asthénie douloureuse profonde, cachexie, facies léonin et calvitie généralisée, inégalité pupillaire, griffe digitale et tremblements fibillaires. La mort survint après une évolution progressive, qui semble avoir duré environ deux ans. L'autopsie nous montra des gommes des os, ayant amené leur ramollissement et leur fracture ; à leur suite, s'étaient développées l'amyotrophie par impotence fonctionnelle, la cachexie par généralisation des lésions viscérales syphilitiques restées latentes.

Nous n'avons guère trouvé d'observation analogue à la nôtre. Elle nous paraît constituer un type spécial, à côté des autres formes cliniques de la syphilis osseuse, que nous avons rangées ainsi : syphilis héréditaire : 2 types : *a*) lésions généralisées et hyperostosiques (enfant ; adulte : mal de Paget) ; *b*) lésions généralisées et gommeuses, type très rare (enfant ; adulte : notre cas nous paraît devoir être compris ici). Syphilis acquise : lésions localisées et gommeuses.

VIII. — PATHOLOGIE NERVEUSE

Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur (47).

Ce malade, observé avec Salomon, présentait un cas assez rare de paralysie saturnine, caractérisé par la paralysie et l'atrophie bilatérales des deltoïdes, sus-épineux et sous-épineux, avec troubles radiculaires de la sensibilité correspondant à la quatrième et à la cinquième cervicales.

Hémorragie hépatique avec hémorragie cérébrale (37).

Nous avons observé une femme morte d'inondation sanguine péritonéale par rupture de la capsule de Glisson distendue par une vaste hémorragie du foie, trois jours après le développement brusque d'une hémiplégie gauche due à un foyer d'hémorragie cérébrale. Parmi les hémorragies viscérales consécutives aux hémorragies cérébrales, dont les observations ont été réunies dans la thèse de Gaumé, l'hémorragie hépatique n'avait pas encore été signalée.

OUVRAGES DIDACTIQUES ET REVUES

Eichhorst. — *Traité de Diagnostic médical*, traduction française, par Marfan et Léon Bernard. (Deux éditions, 1902 et 1905). Cet ouvrage est accompagné de notes dues aux traducteurs.

Tuberculose. — Article en collaboration avec Mosny, in *Traité de Médecine* de Brouardel et Gilbert, 2e édition, fasc. IV, 1906.

La Cryoscopie et ses applications cliniques. — Revue critique in *Revue de Médecine*, février 1902.

Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale. — 1 vol. de la collection Léauté, couronné par l'Académie de Médecine.

L'insuffisance surrénale. — Un volume de la collection Léauté, en collaboration avec Sergent, couronné par la Faculté de Paris.

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 15339.